

Aus der Klinik für Neurologie der Universität Rostock

Direktor : Prof. Dr. med. Reiner Benecke

Sektion Neuroimmunologie

Leiter: Prof. Dr. med. Uwe K. Zettl

**Symptommanifestation und Häufigkeit der symptomatischen
Therapie bei Multipler Sklerose auf der Grundlage der Daten des
Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Silke Skierlo, geb. am 20.03.1987 in Rostock

Rostock, 2014

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. U. K. Zettl, Sektion Neuroimmunologie, Klinik für Neurologie
der Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. J. H. Faiss, Klinik für Neurologie, ASKLEPIOS Fachklinikum Teupitz

3. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil G. Kundt, Institut für Biostatistik und Informatik in
Medizin und Alternsforschung, Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 19.12.2014

Datum der Verteidigung: 29.09.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Multiple Sklerose	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Ätiopathogenese	3
1.1.3 Klinik der Multiplen Sklerose	3
1.1.4 Diagnostik	17
1.1.5 Therapie	18
1.2 Datenbanksysteme	22
2. Zielsetzung der Arbeit	25
3. Material und Methoden	26
3.1 Aufbau der Stichprobe	26
3.2 Messinstrumente und Auswertungsstrategien	36
4. Ergebnisse	40
4.1 Stichprobe	40
4.2 Soziodemografische und klinisch-neurologische Variablen	46
4.2.1 Symptommanifestation	47
4.2.2 Symptomatische Therapie	55
4.2.3 Integrative Ergebnisanalyse	59
5. Diskussion	62
5.1 Vergleichende Betrachtung soziodemografischer und klinisch- neurologischer Ergebnisse	62
5.2 Symptommanifestation und ihre Therapien	66
5.3 Bedingungen für die Symptommanifestation und Inanspruchnahme symptomatischer Therapie	85
5.4 Integrative Betrachtung/Ausblick	100
6. Zusammenfassung	103
7. Literaturverzeichnis	105
8. Abkürzungsverzeichnis	138
9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	141
9.1 Tabellenverzeichnis	141
9.2 Abbildungsverzeichnis	146
10. Anhang	147

Thesen.....	166
Danksagung	169
Eidesstattliche Erklärung.....	170

1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunmedierte Erkrankung des zentralen Nervensystems und eine häufige Ursache für dauerhafte Behinderungen im jungen Erwachsenenalter (Wootla et al. 2012, Zettl et al. 2012). Sie führt häufig zu Arbeitslosigkeit und hat enorme sozioökonomische Konsequenzen, wie verminderte Lebensqualität (Tanriverdi et al. 2010, Wootla et al. 2012, Zettl et al. 2012, Jennum et al. 2013). Zu Grunde liegende entzündliche Läsionen im zentralen Nervensystem (ZNS) zeigen eine Heterogenität (Lucchinetti et al. 2000). Der Krankheitsverlauf sowie die Prognose sind derzeit nicht vorhersagbar (Confavreux & Compston 2006, Goldenberg 2012). Es stehen zahlreiche Therapieformen, wie die immunmodulatorische und immunsuppressive (Rieckmann et al. 1999, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014) sowie die symptomatische Therapie zur Verfügung (Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Eine Heilung ist gegenwärtig nicht möglich (Goldenberg 2012).

Zur Gewinnung flächendeckender Informationen über soziodemografische und klinisch-neurologische Faktoren wurde 2001 durch die „*Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft*“ (DMSG) ein deutschlandweites MS-Register eingerichtet. Ziel des Registers ist es, die Versorgungssituation sowie krankheitsspezifischen Faktoren zu erfassen, um eine Unterversorgung ausgleichen zu können (Flachenecker et al. 2005, Flachecker et al. 2007, Flachecker et al. 2008). Es handelt sich um eines der größten MS-Register weltweit (Flachenecker et al. 2005, Flachecker et al. 2007).

Die vorliegende Arbeit befasst sich erstmals mit der Frage, ob es auf Basis des DMSG-Datensatzes möglich ist, mit Hilfe definierter Variablen eine Tendenz für das Auftreten eines Symptoms und dessen Therapie vorauszusagen. Neben der Häufigkeit der Symptome und in Anspruch genommenen Therapien wird detailliert untersucht, welche Faktoren mit dem Auftreten von Symptomen und der Wahrnehmung symptomatischer Therapien assoziiert sind.

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

Bei der MS handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS und eine der Hauptursachen für eine nicht-traumatische neurologische Behinderung jüngerer Menschen (Dutta & Trapp 2011, Wootla et al. 2012, Zettl et al. 2012). Schätzungsweise gibt es weltweit 2,5 Millionen betroffene Patienten (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2013). Typischerweise manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 20. – 40. Lebensjahr (Goodkin et al. 1989). Eine erste Manifestation vor dem 10. bzw. nach dem 60. Lebensjahr ist möglich, aber insgesamt selten (Boiko et al. 2002, Bove et al. 2012).

Frauen sind abhängig von der Verlaufsform etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (Koch-Henriksen & Sorensen 2010, Baumstarck et al. 2013).

Insgesamt scheint die Häufigkeit in den letzten Jahrzehnten zuzunehmen (Koch-Henriksen & Sorensen 2010, Otero-Romero et al. 2013). Die höchsten Prävalenzen finden sich sowohl in Nordeuropa als auch Nordamerika gefolgt von Südastralien sowie Neuseeland (Rosati 2001, Flachenecker 2006, Koch-Henriksen & Sorensen 2010). Mit zunehmendem Breitengrad steigt die Prävalenz der MS an (Flachenecker 2006, Koch-Henriksen & Sorensen 2010, Simpson et al. 2011). Nach Untersuchungen von Hein und Hopfmüller gibt es in Deutschland etwa 122.000 betroffene Personen, womit die Prävalenz bei 149/100.000 liegt (Hein & Höpfmüller 2000). In einer neueren Untersuchung wird von 199.505 Betroffenen in Deutschland und einer Prävalenz von 289/100.000 ausgegangen, wobei nur gesetzlich versicherte Patienten erfasst wurden (Petersen et al. 2014).

Die Lebenserwartung MS-Erkrankter ist um etwa 6 - 10 Jahre herabgesetzt (Brønnum-Hansen et al. 2004, Kingwell et al. 2012). Durch die neueren immunmodulatorischen Therapien wird die Mortalität verringert (Goodin et al. 2012). Als ungünstige prognostische Faktoren gelten eine unvollständige Rückbildung des ersten Schubes, eine hohe Schubanzahl zu Beginn der Erkrankung, eine primär chronisch-progrediente Verlaufsform, ein höheres Lebensalter bei Erkrankungsbeginn und das männliche Geschlecht (Yamout et al. 2010, Kingwell et al. 2012).

1.1.2 Ätiopathogenese

Die Ätiologie der MS ist noch nicht abschließend geklärt (Mix et al. 2010, Winkelmann et al. 2011). Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren sollen zur Manifestation der Erkrankung beitragen (Alonso et al. 2011, Luckey et al. 2011, Winkelmann et al. 2011, Lill & Zipp 2012). Neuropathologisch im Vordergrund stehen Demyelinisierungen und Axonschädigungen im ZNS mit konsekutiver Astrogliose (Lassmann & van Horssen 2011, Lucchinetti et al. 2011). Die durch die Erkrankung entstandenen demyelinisierenden Läsionen finden sich überwiegend im Marklager des ZNS, aber auch in der grauen Substanz (Brück 2005). Derzeit stehen drei pathogenetische Modelle für die Entstehung der MS zur Verfügung (Winkelmann et al. 2011). Zum einen die Autoimmun- bzw. Immundysregulationshypothese, bei der sich T-Lymphozyten gegen Antigene des Myelins richten und zur Demyelinisierung beitragen (Racke 2009, Winkelmann et al. 2011). Möglicherweise sind antikörpersezernierende B-Lymphozyten ebenfalls beteiligt (Racke et al. 2009). Als zweites die Infektions- bzw. Hygienehypothese, wobei verschiedene Erreger, wie Epstein-Barr-Viren, mit der MS in Verbindung gebracht werden (Levin et al. 2010, Winkelmann et al. 2011). Außerdem die neurodegenerative Hypothese (Winkelmann et al. 2011), bei der von einem Untergang der Oligodendrozyten ausgegangen wird (Locatelli et al. 2012). Diese Hypothese wurde kürzlich widerlegt (Locatelli et al. 2012).

1.1.3 Klinik der Multiplen Sklerose

Der individuelle Krankheitsverlauf sowie die Symptomatik eines MS-Erkrankten sind kaum vorhersagbar (McDonald & Compston 2006). Die Bandbreite reicht von einem einzelnen Schub mit kaum merklichen neurologischen Veränderungen bis zur schnellen Progredienz der Symptomatik mit ausgeprägter Behinderung. Auf Grund des individuell unterschiedlichen Verlaufs wird die MS auch als „Krankheit mit tausend verschiedenen Gesichtern“ bezeichnet (Flachenecker & Zettl 2006).

Im Wesentlichen gibt es zwei grundlegende Formen, die eine gekennzeichnet durch schubweise auftretende, die andere durch kontinuierliche Progression (Lublin & Reingold 1996). Außerdem ist die mannigfaltige Symptomatik Gegenstand dieses Kapitels. Zur Beschreibung des neurologischen Defizits wurden verschiedene Scores, z. B. der „*Expanded Disability Status Scale*“ (EDSS, Kurtzke 1983), eingeführt.

Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Um den Krankheitsverlauf zu beschreiben entwickelten Lublin und Reingold ein vereinheitlichtes System. Die drei Hauptformen sind der schubförmig-remittierende, der sekundär chronisch-progrediente und der primär chronisch-progrediente Verlaufstyp (Lublin & Reingold 1996, Flachenecker & Zettl 2006).

Die schubförmige MS (RRMS) ist durch klar abgrenzbare Schübe gekennzeichnet. Zwischen den Schüben zeigt sich keine Progredienz der Erkrankung. Das neurologische Defizit kann sich vollständig oder unvollständig zurückbilden (Abb. 1, Lublin & Reingold 1996).

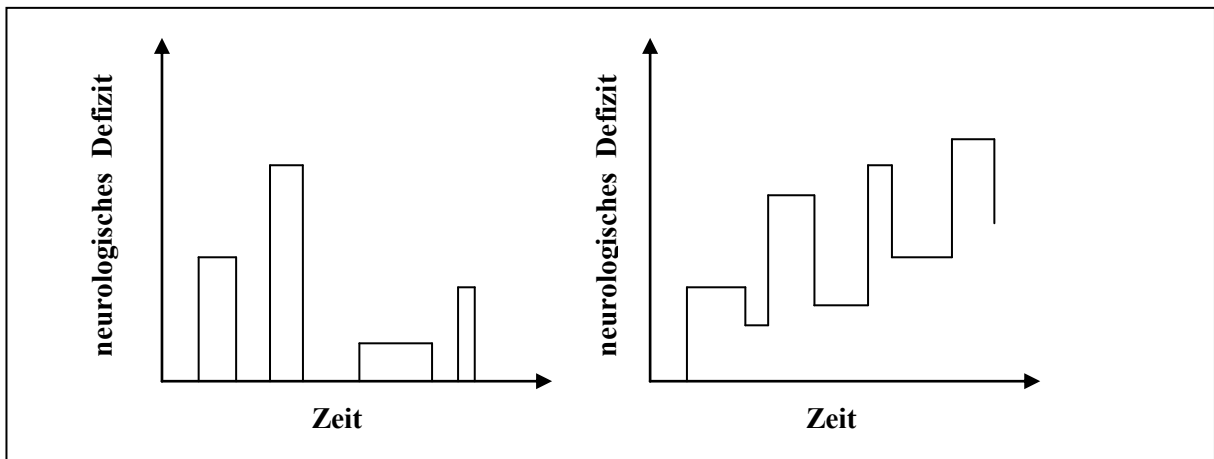


Abb. 1: Schubförmiger Verlauf mit und ohne komplette Remission (mod. nach Lublin & Reingold 1996)

Nach McDonald und Mitarbeitern definiert sich ein Schub als Episode MS-typischer neurologischer Störungen, die mindestens 24 Stunden anhalten und entweder anamnestisch berichtet oder objektiv nachweisbar sind und bei denen durch klinisch-pathologische Untersuchungen festgestellt wurde, dass die ursächlichen Läsionen entzündlicher oder demyelinisierender Natur sind. Zwischen zwei Schüben sollen mindestens 30 Tage Latenz liegen. Die neurologische Symptomatik soll nicht im Sinne eines Pseudoschubes durch Veränderungen der Körpertemperatur bzw. Infektionen verursacht sein (McDonald et al. 2001).

Die sekundär chronisch-progrediente MS (SPMS), die sich an den schubförmig-remittierenden Verlauf anschließen kann, zeigt eine kontinuierliche Verschlechterung des neurologischen Defizits. Dabei können gelegentlich Schübe, Remissionen und Plateaus auftreten (Abb. 2, Lublin & Reingold 1996). Als Progredienz definiert sich hierbei eine

stetige Verschlechterung der neurologischen Funktion über sechs Monate (DGN-Leitlinien 2012a).

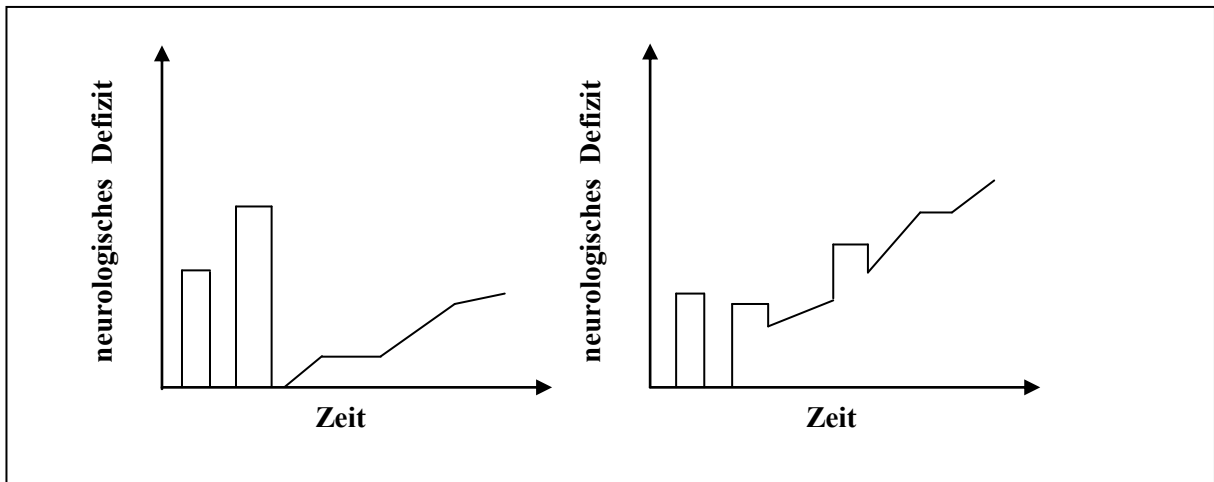


Abb. 2: Sekundär chronisch-progredienter Verlauf ohne und mit aufgesetzten Schüben (mod. nach Lublin & Reingold 1996)

Im Gegensatz kommt es bei der primär chronisch-progredienten MS (PPMS) bereits ab Beginn der Erkrankung zu einer stetigen Zunahme des neurologischen Defizits bei gelegentlichen Plateaus mit gleichbleibender Symptomatik bzw. geringen Remissionen der Symptomatik (Abb. 3, Lublin & Reingold 1996). Progredienz bei der primär chronisch-progredienten MS definiert sich nach den McDonald-Kriterien über einen Zeitraum von einem Jahr (McDonald et al. 2001, Polmann et al. 2005, Polmann et al. 2011).

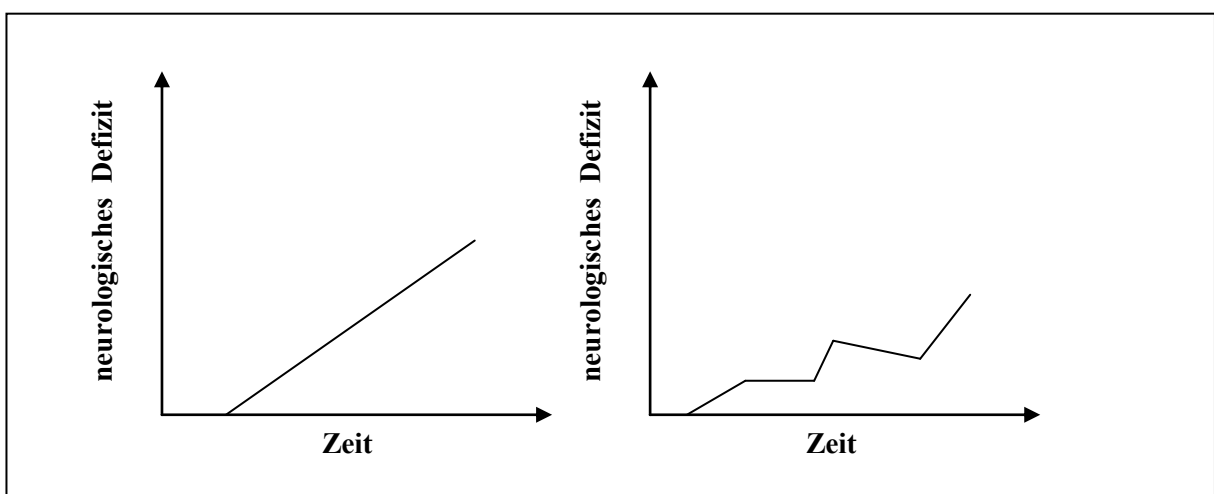


Abb. 3: Primär chronisch-progredienter Verlauf ohne und mit Plateaus und partieller Remission (mod. nach Lublin & Reingold 1996)

Initial überwiegt eine schubförmige Verlaufsform (Thompson et al. 1997). Nach etwa zehn Jahren Krankheitsdauer erfolgt bei 30 – 40% der Patienten der Übergang vom schubförmigen in den progredienten Typ (Weinshenker et al. 1989).

Die Verlaufsformen von Lublin und Reingold wurden zwischenzeitlich um die Kategorien klinisch isoliertes Syndrom (CIS) und radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) ergänzt (Miller et al. 2008, Okuda et al. 2009). Unter einem CIS wird eine erste klinische Manifestation mit einer vermuteten zugrunde liegenden inflammatorisch-demyelinisierenden Erkrankung verstanden (Miller et al. 2008). Beim RIS handelt es sich um inzidentelle Veränderungen in der Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine MS hinweisen, bei Personen, die noch keine MS-typischen Symptome aufweisen (Okuda et al. 2009).

Eine weitere Unterteilung erfolgt in benigne und maligne MS (Lublin & Reingold 1996). Ein benigner Verlauf ist dadurch gekennzeichnet, dass die Betroffenen wenigstens zehn Jahre nach Krankheitsbeginn einen $EDSS \leq 3$ besitzen (Ramsaransing & De Keyser 2006). Eine maligne MS bezeichnet hingegen einen schnell progredienten Verlauf, der nach kurzer Erkrankungsdauer zu einer ausgeprägten Behinderung oder dem Tod führt (Lublin & Reingold 1996) bzw. Patienten, die einen $EDSS \geq 6$ nach fünf Jahren aufweisen (DeLuca et al. 2007).

Symptomatik

Durch die Multiple Sklerose Therapie Konsensusgruppe (MSTKG) ist die vielgestaltige Symptomatik in Kategorien zusammengefasst worden. Zu den Störungen der Motorik und Koordination wurden Spastik, Ataxie/Tremor und Muskelschwäche gezählt. Weitere Kategorien sind Störungen im Bereich der Hirnnerven unter die Augenbewegungsstörungen, Dysarthrie und Dysphagie subsummiert werden. Zu vegetativen Störungen zählen Blasen- und Darmfunktionsstörungen sowie sexuelle Störungen. Schmerzen und paroxysmale Symptome unter Einschluss der Epilepsie gelten als weitere Kategorien (Henze et al. 2004).

Zu Beginn der Erkrankung und im Verlauf variieren die Symptommanifestationen in ihrer Häufigkeit erheblich. Während als Initialsymptomatik Paresen, Spastik, Sensibilitätsstörungen und die Optikusneuritis im Vordergrund stehen, ist im Krankheitsverlauf mit einer zunehmenden Häufigkeit vor allem von Blasen- und Darmfunktionsstörungen sowie Hirnstamm- und zerebellären Symptomen zu rechnen (Tab. 1, Poser & Ritter 1980 mod. aus Schmidt & Hoffmann 2006).

Tab. 1: Klinische Symptomatik zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung (mod. nach Poser & Ritter 1980^{*1} sowie Stuke et al. 2009)

Symptom	Initiale Häufigkeit in %		Verlaufshäufigkeit in %	
	Poser	Stuke ^{*2}	Poser	Stuke ^{*3}
Spastik oder Babinskizeichen	29	17,3	85	75,8
Paresen	45	nn	85	nn
Hirnstamm- oder cerebelläre Symptome	24	nn	79	nn
- Ataxie/Tremor	nn	24,4	nn	56,5
- Dysarthrie/Dysphonie	nn	4,6	nn	20,4
- Dysphagie	nn	1,3	nn	12,7
Sensibilitätsstörungen	42	nn	86	nn
Blasen- oder Darmstörungen	9	nn	61	nn
- Blase	nn	20,5	nn	74
- Darm	nn	4,8	nn	31,1
Optikusneuritis	33	nn	62	nn
Mentale oder psychische Störungen	4	nn	39	nn
- Kognition	nn	19,6	nn	40,6
- Depression	nn	23,6	nn	38,0
Funktionsstörung des Nervus trigeminus oder facialis	10	nn	30	nn
Störungen der Okulomotorik	14	14,6	36	24,3
Fatigue	nn	40,6	nn	67,6
Schmerz	nn	24,6	nn	42,2
Sexuelle Funktionsstörung	nn	8,0	nn	27,3
Epileptische Anfälle	nn	1,6	nn	3,7
Sonstige Paroxysmen	nn	2,1	nn	3,9

nn = nicht genannt, ^{*1} mod. aus Schmidt & Hoffmann 2006 ^{*2} Krankheitsdauer unter zwei Jahren, ^{*3} Krankheitsdauer über 15 Jahre

In einer neuen Untersuchung von Stuke und Kollegen auf Basis des Registerdatensatzes des DMSG zeigte sich als dominierendes Initialsymptom die Fatigue. Weiterhin stehen eine Depression, Ataxie und Tremor, Blasenfunktionsstörungen und Schmerzen initial im Fokus. Im Verlauf nimmt die Häufigkeit der Spastik stark zu. Ebenso ist eine Zunahme von

Hirnstamm- und cerebellären Symptomen sowie Blasen- und Darmfunktionsstörungen zu verzeichnen. Die Häufigkeit der Fatigue steigt im Verlauf weiter an. Außerdem spielen zusätzlich neben Depressionen auch kognitive Einschränkungen eine wesentliche Rolle. Beachtet werden sollte weiterhin die Zunahme sexueller Funktionsstörungen (Tab. 1, S. 7, Stuke et al. 2009).

In der internationalen Literatur finden sich je nach Patientenkollektiv große Unterschiede in den einzelnen Symptommanifestationsraten (Tab. 2).

Tab. 2: Symptommhäufigkeit bei Multipler Sklerose

Symptom	Prozent in Referenzen (%)	Referenzen
Ataxie/Tremor	25 – 58	Alusi et al. 2001, Pittock et al. 2004, Minden et al. 2006
Defäkationsstörung	29 – 54	Hennessey et al. 1999, Minden et al. 2006
Depression	22,8 – 51	Patten et al. 2000, Chwastiak et al. 2002, Cetin et al. 2007, Bamer et al. 2008
Dysarthrie/Dysphonie	20 – 62	Hartelius et al. 2000, Minden et al. 2006
Dysphagie	21,8 – 43	Thomas & Wiles 1999, 2001, Calcagno et al. 2002, Minden et al. 2006
epileptische Anfälle	1,7 – 7,5	Ghezzi et al. 1990, Sokic et al. 2001, Eriksson et al. 2002, Minden et al. 2006
Fatigue	60,1 – 96	Iriarte et al. 2000, Lerdal et al. 2003, Hemmett et al. 2004, Minden et al. 2006
kognitive Störungen	43 – 65	Rao et al. 1991, DeSousa et al. 2002, Minden et al. 2006
Miktionsstörung	59,8 – 75	DasGupta & Fowler 2003, Minden et al. 2006
Schmerzen	28 – 68,7	Kalia & O'Connor 2005, Ehde et al. 2006, Minden et al. 2006, Noseworthy et al. 2006
sexuelle Funktionsstörung	71,7 – 80,4	Zorzon et al. 1999, Zorzon et al. 2001, Demirkiran et al. 2006
sonstige Paroxysmen	2,3 – 17	Clanet & Brassat 2000, Eriksson et al. 2002
Spastik	70,2 – 84	Goodin 1999, Hemmett et al. 2004, Rizzo et al. 2004
Störung der Okulomotorik	18 – 91	Keane 2005, Niestroy et al. 2007

Detaillierte Darstellungen der Pathophysiologie und der Diagnostik werden, um das Ausmaß der Arbeit nicht zu überschreiten, nur für die sechs in dieser Arbeit relevanten Symptome Fatigue, Spastik, Miktionsstörungen, Ataxie/Tremor, kognitive Störungen und sexuelle Funktionsstörungen vorgenommen.

Spastische Parese und Koordination

Spastik

Bei der Spastik handelt es sich um eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme des Muskeltonus (Henze et al. 2004). Als Ursache gilt die Axondegeneration und -fehlfunktion in Kombination mit demyelinisierenden Plaques in den absteigenden motorischen Bahnen (Henze et al. 2006, Correia de Sa et al. 2011). Es kommt zu einer Enthemmung physiologischer Eigenreflexe im Rückenmark (Patejdl et al. 2014). Durch die Spastik kann es zu Sekundärkomplikationen wie Kontrakturen und Schmerzen kommen (Henze et al. 2006, Correia de Sa et al. 2011, Kheder & Nair 2012). Im Gegensatz dazu ist es durch den gesteigerten Muskeltonus möglich, eine Muskelschwäche bis zu einem gewissen Grad zu kompensieren und somit zur Stabilität beizutragen (Henze et al. 2006, Correia de Sa et al. 2011). Die Transfer-, Steh- und Gehfähigkeit kann somit aufrechterhalten werden (Patejdl et al. 2014). Zur Quantifizierung der Spastik stehen die „*Ashworth*“-Skala und ihre modifizierte Form sowie die numerische Ratingskala zur Verfügung (Pandyan et al. 1999, Henze et al. 2013).

Die Therapie der Spastik sollte zunächst aus nicht-medikamentösen Formen wie einer Physiotherapie mit körperlichem Training und bei unzureichender Wirkung aus einer Kombination aus Physiotherapie und antispastischen Medikamenten wie Baclofen, Tizanidin oder als invasive Form, insbesondere bei der Adduktorenspastik, auch Injektion von Botulinumtoxin-A bzw. intrathekaler Pumpensysteme bestehen (Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Eine therapeutische Intervention ist erst bei Einfluss auf die Funktionalität notwendig (Giovannelli et al. 2007).

Ataxie und Tremor

Ataxie beschreibt eine Gruppe von nicht-fokalen Erkrankungen des Kleinhirns und seiner Verbindungen (DGN-Leitlinien 2012b). Als Tremor werden rhythmische, oszillatorische Aktivitäten von Körperteilen bezeichnet (Deuschl et al. 2001).

Als ursächlich für Ataxie und Tremor werden cerebelläre Schädigungen und von assoziierten Systemen angenommen (Mills et al. 2007, Correia de Sa et al. 2011). Zur Beschreibung einer Ataxie bzw. eines Tremors dienen die „*International Cooperative Ataxia Rating Scale*“, welche noch nicht für die MS validiert ist (Trouillas et al. 1997, Correia de Sa et al. 2011) sowie die „*Fahn Tremor Rating Scale*“ und deren modifizierte Version (Hooper et al. 1998, Correia de Sa et al. 2011). Als therapeutische Optionen mit begrenzter Wirksamkeit stehen Physiotherapie, eine medikamentöse Therapie für den Tremor, z. B. Glutethimid, oder eine

Tiefenhirnstimulation zur Verfügung (Foote et al. 2006, DGN-Leitlinien 2012a, Labiano-Fontcuberta & Benito-León 2012). Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapien wurde bisher nur in wenigen kontrollierten Studien überprüft (Correia de Sa et al. 2011).

Neuropsychologische/psychiatrische Symptome

Fatigue

Eine medizinische Definition von Fatigue nahmen Mills & Young vor. Eine Fatigue beschreibt dabei eine reversible, kognitive oder motorische Einschränkung mit verminderter Motivation und dem Wunsch nach Erholung, welche spontan oder durch physische Aktivität ausgelöst werden kann (Mills & Young 2008). Die Fatigue stellt eines der am meisten einschränkenden Symptome mit deutlicher Verminderung der Lebensqualität dar (Correia de Sa et al. 2011, Miletic et al. 2011). Die Pathophysiologie ist noch nicht abschließend geklärt (Induruwa et al. 2012).

Die Ausprägung einer Fatigue ist durch Skalen wie die „*Fatigue severity scale*“ (Krupp et al. 1989) oder der „*Fatigue scale for motor and cognitive functions*“ einschätzbar (Penner et al. 2009). Die Therapie der Fatigue besteht überwiegend aus einer nicht-medikamentösen Form, die eine multimodale Rehabilitation sowie körperliches Training und Kühlung beinhaltet (Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Eine medikamentöse off-label Therapie ist mit Amantadin oder Modafenil möglich, wobei die Datenlage diesbezüglich unzureichend ist. Vor Einleitung einer Therapie müssen andere Erkrankungen, die mit einer Fatigue einhergehen können, wie u.a. die Hypothyreose oder Anämie, ausgeschlossen bzw. therapiert werden (DGN-Leitlinien 2012a).

Kognitive Störung

Kognitive Störungen betreffen meist das Gedächtnis, die exekutiven Funktionen sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Litvan et al. 1988, Foong et al. 1997, DeLuca et al. 2004, Winkelmann et al. 2007). Eine ausgeprägte Behinderung gemessen am EDSS muss nicht unbedingt vorliegen (Smestad et al. 2010). Die Lebensqualität kann durch kognitive Störungen reduziert sein (Benito-León et al. 2002). Das Kurzzeitgedächtnis sowie das Sprachvermögen sind seltener betroffen (Rao et al. 1991). Einerseits scheint der zunehmende Verlust der grauen Substanz und andererseits eine Schädigung der Leitungsbahnen in der weißen Substanz für die Entwicklung kognitiver Störungen eine Rolle zu spielen (Amato et al. 2007, Sbardella et al. 2013).

Zur Diagnostik stehen zahlreiche Testbatterien zur Verfügung, wie der „*Symbol Digit Modalities Test*“ (Engel et al. 2007, Benedict et al. 2008, Correia de Sa et al. 2011, Jongen et al. 2012).

Leitliniengerecht sollen die Betroffenen ein störungsspezifisches kognitives Training und eine begleitende Psychotherapie erhalten. Für die Therapie kognitiver Störungen bei MS stehen keine in-label Arzneimittel zur Verfügung (DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). In neueren Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass eine immunmodulatorische Therapie der MS das Fortschreiten kognitiver Störungen positiv beeinflussen kann (Patti et al. 2010, Iaffaldano et al. 2012).

Depression

Insgesamt stellt die Depression die häufigste psychiatrische Störung bei MS-Erkrankten dar (Espinola-Nadurille et al. 2010, Skokou et al. 2012). Eine verminderte Lebensqualität ist eine auftretende Konsequenz (Wang et al. 2000, Motl et al. 2009). Für die Therapie der Depression bei MS-Patienten ist sowohl die Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren als auch einer medikamentösen Therapie mit Antidepressiva belegt (Henze et al. 2004).

Vegetative Funktionsstörung

Miktionsstörung

Bereits in frühen Krankheitsphasen bzw. bei Patienten mit niedrigem EDSS kann es zu Störungen der Blasenfunktion kommen (Araki et al. 2002, DasGupta & Fowler 2003). Die Detrusorüberaktivität stellt die häufigste Form dar (Nakipoglu et al. 2009). Es kommt dabei zu einer unfreiwilligen Kontraktion der Blasenmuskulatur, wodurch es bei vergleichsweise geringer Blasenfüllung zu Harndrang mit Inkontinenz und einer erhöhten Miktionsfrequenz kommt (DasGupta & Fowler 2003, Correia de Sa et al. 2011). Im Gegensatz dazu steht die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, bei der eine Koordinationsstörung zwischen Detrusor und dem externen Sphinkter der Urethra vorliegt. Klinisch äußert sich diese Art der Störung durch eine unvollständige Blasenentleerung und unterbrochenen Harnstrahl (DasGupta & Fowler 2003). Eine weitere Störung der Blasenfunktion stellt die Hypo- oder Atonie dar, bei der es zu einer Überlaufinkontinenz mit unkontrolliertem Urinabgang in Folge von Läsionen in der Pons kommt (Araki et al. 2003, Correia de Sa et al. 2011).

Zur Diagnosestellung dienen zum einen ein anamnestisch erhobenes Miktionsstagebuch zum anderen als objektive Methoden, z. B. die Sonografie des Harntrakts, urodynamische Untersuchungen sowie die Bestimmung der Creatininclearance (De Sèze et al. 2007, Correia

de Sa et al. 2011). Zur Therapie von Blasenfunktionsstörungen stehen zahlreiche nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien zur Verfügung. Zu den nicht-medikamentösen gehören z. B. das Biofeedback, die Beckenbodengymnastik und die Elektrostimulation. Bei der Pharmakotherapie wird zwischen detrusordämpfenden Medikamenten, wie Oxybutinin und Tolteridin sowie sphinkterhemmenden Alpha-Rezeptorblockern, wozu Alfuzosin und Tamsulosin zählen, unterschieden. Bei obstruktiver Begleitsymptomatik sollte zusätzlich ein steriler Einmalkatheterismus erfolgen. Als ultima ratio gelten irreversible operative Techniken, wie die Anlage einer Harndauerableitung (Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a).

Defäkationsstörung

Bei Störungen der Defäkation handelt es sich zum einen um Obstipation zum anderen um Inkontinenz (Hinds et al. 1990, DasGupta & Fowler 2003). Zusätzlich zur MS können auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder das Verhalten des Patienten Defäkationsstörungen verstärken (DasGupta & Fowler 2003).

Als nicht-medikamentöse Therapien stehen Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, Regulation der Flüssigkeitszufuhr, Beckenbodentraining, Hilfsmittelversorgung und Physiotherapie zur Verfügung (Henze et al. 2004, Correia de Sa et al. 2011).

Medikamentöse therapeutische Möglichkeiten, wie Lactulose, Makrogol oder Glycerinzäpfchen, stehen v. a. für die Obstipation zur Verfügung (Henze et al. 2004).

Sexuelle Funktionsstörung

Es wird zwischen primären, sekundären und tertiären sexuellen Funktionsstörungen unterschieden. Primäre liegen vor, wenn MS-bedingte Veränderungen des ZNS direkt die sexuelle Funktion beeinflussen. Von einer sekundären Dysfunktion wird bei indirekter Einschränkung der Sexualität durch Fatigue oder Schmerz gesprochen. Bei einer tertiären Funktionseinschränkung nehmen psychologische, soziale oder kulturelle Reaktionen auf die Erkrankung Einfluss auf die Sexualität (Clanet & Brassat 2000, Correia de Sa et al. 2011). Bei Männern liegen vorwiegend eine erektile Dysfunktion und ejakulatorische Störungen vor. Frauen hingegen leiden vor allem an einer verminderten Lubrikation, einer Dyspareunie sowie einer verminderten Orgasmusfähigkeit (DasGupta & Fowler 2003, Fraser et al. 2008).

Diagnostisch spielen neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung eine Bestimmung der Sexualhormonspiegel, die nächtliche Tumescenzmessung, bildgebende Verfahren und eine intrakavernöse Pharmakotestung eine entscheidende Rolle (Haag et al.

2008). Zur Erfassung der multifaktoriellen Ursachen sexueller Funktionsstörungen ist der „*Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19*“ entwickelt worden (Sanders et al. 2000).

Nicht-medikamentöse Maßnahmen beinhalten v.a. Verhaltenstherapien und den Einsatz von Vakuumpumpen bzw. Penisprothesen, wobei diese bei MS nur selten genutzt werden (Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a). Zur Behandlung stehen für Männer medikamentöse Therapien, wie Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, zur Verfügung. Bei Dyspareunie und verminderter Lubrikation der Frauen werden hormonhaltige Cremes eingesetzt (DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014).

Störungen der Hirnnerven

Dysarthrie/Dysphonie

Unter einer Dysarthrie wird eine motorische Sprechstörung verstanden (Sellars et al. 2002). Es handelt sich meist um Mischformen aus spastischer und ataktischer Dysarthrie (Hartelius et al. 2000). Die Dysphonie wird definiert als Veränderung der Stimmproduktion mit Beeinträchtigung der Kommunikation (Schwartz et al. 2009). Beide Symptome werden hauptsächlich sprech- und verhaltenstherapeutisch sowie durch Kommunikationshilfen beeinflusst, wobei eine Therapie nur notwendig ist, wenn die Stimm- und Sprachqualität nicht mehr für die alltägliche Kommunikation ausreichen, die übermittelte Botschaft eingeschränkt ist oder die Lebensqualität durch diese Störungen vermindert ist (Henze et al. 2004, Henze et al. 2006).

Dysphagie

Bei der Dysphagie handelt es sich um eine subjektive Erschwernis des koordinierten Schluckaktes (Trate et al. 1996). Durch eine Dysphagie kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Aspiration oder Mangelernährung kommen (Calcagno et al. 2002, Correia de Sa et al. 2011). Eine Therapie ist frühstmöglich notwendig, um Komplikationen wie Exsikkose, Malnutrition oder Aspiration mit Pneumonie zu verhindern. Die nicht-medikamentöse Behandlung in Form einer „Schlucktherapie“, z. B. Änderung der Kopfhaltung oder Veränderung der Nahrungskonsistenz, steht im Vordergrund (Henze et al. 2004). Anticholinergika spielen zur Kupierung einer Hypersalivation eine Rolle. Bei schwerer Dysphagie ist eine Sondenanlage zu erwägen (Henze et al. 2004, Henze et al. 2006).

Störung der Okulomotorik und des Visus

Die intranukleäre Ophthalmoplegie, ein Nystagmus oder eine sakkadierte Blickfolge sind typische Störungen der Okulomotorik. Außer der okulomotorischen Störungen spielen bei der MS auch Veränderungen des afferenten optischen Systems, wie die Neuritis nervi optici, eine Rolle (Graves & Balcer 2010). Die Optikusneuritis tritt in etwa 20% der Fälle als Erstsymptom in Erscheinung (Burman et al. 2011). Zur Vermeidung einer Diplopie sollte die Nutzung einer Augenklappe oder Prismengläser erfolgen (Henze et al. 2006, Correia de Sa et al. 2011). Bei okulomotorischen Symptomen, die während eines Schubereignisses auftreten und der Optikusneuritis, sind intravenös verabreichte Glukokortikosteroide wirksam (Henze et al. 2004, Graves & Balcer 2010). Für die Behandlung des Nystagmus können Gabapentin, Memantin und Baclofen wirksam sein (Henze et al. 2004).

Paroxysmale Symptome/Schmerz

Schmerz

Zur Klassifikation von Schmerzsyndromen bei MS erfolgt eine Einteilung in vier Kategorien. Zur ersten Gruppe gehören Schmerzen, die direkte Folge der MS sind, wie die Neuritis nervi optici. Zur zweiten zählen Schmerzen, die als indirekte Folge von erkrankungsbedingten Veränderungen auftreten, wie kontrakturbedingte Schmerzen. Die dritte Kategorie bilden therapiebedingte schmerzhafte Veränderungen, z. B. nach beta-Interferon-Applikation. Die letzte Kategorie stellen Schmerzen, die unabhängig von der MS auftreten, dar (Henze et al. 2004, Henze et al. 2006). Die vier Schmerzkategorien werden überwiegend medikamentös therapiert, wobei insbesondere für fehllaltungsbedingte Schmerzen auch eine Ergo- und Physiotherapie sowie eine entsprechende Hilfsmittelverordnung zur Kompensation sinnvoll sind. Als Arzneimittel stehen bei schmerzhaften Missempfindungen u. a. Amitriptylin, Carbamazepin und Gabapentin und weiterhin Analgetika wie nicht-steroidale Antiphlogistika oder Morphinderivate und Kortikoide zur Verfügung (Henze et al. 2004). Eine weitere Einteilung erfolgt u. a. in neuropathischen und nozizeptiven Schmerz (Truini et al. 2013), was unterschiedliche Therapieoptionen zur Folge hat (AWMF S3-Leitlinien 2009 Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen, DGN-Leitlinien 2012d, AWMF S1-Leitlinie 2013 chronischer Schmerz).

Epileptische Anfälle

Typischerweise kommen vorwiegend generalisierte tonisch-klonische Anfälle vor (Spatt et al. 2001, Correia de Sa et al. 2011). Die MS-Therapie-Konsensusgruppe gibt bezüglich

epileptischer Anfälle die Empfehlung, möglichst nach dem ersten Ereignis eine antikonvulsive Therapie zu beginnen (Henze et al. 2004). Auf Grund der umfangreichen Pharmakotherapieoptionen sei an dieser Stelle auf die DGN-Leitlinien Epilepsie verwiesen (DGN-Leitlinien 2012c). Zur Verfügung stehende nicht-pharmakologische Behandlungen sind u. a. eine ketogenetische Diät, die Stimulation des Nervus vagus oder als alternative-komplementäre Therapien, das Elektroenzephalografie-Biofeedback oder Yoga, wobei diese nicht als Alternative, sondern als Ergänzung der medikamentösen antikonvulsiven Therapie zu sehen sind (Saxena & Nadkarni 2011).

Sonstige Paroxysmen

Als paroxysmale Symptome werden kurze, stereotyp auftretende Symptome, die sich mehrfach täglich wiederholen können, bezeichnet (Kunesch et al. 2001, Yates & Crawley 2010). Dazu zählt als häufigster Vertreter die Trigeminusneuralgie. Die Rolle von chirurgischen Interventionen zur Therapie der Trigeminusneuralgie ist noch unklar (Correia de Sa et al. 2011). Außerdem kann eine Radiochirurgie wirksam sein (Merrison & Fuller 2003, Obermann 2010). Bei Trigeminusneuralgien die während eines Schubes auftreten ist Methylprednisolon in Kombination mit einem Antikonvulsivum die Therapie der Wahl (Correia de Sa et al. 2011). Carbamazepin und Oxcarbazepin gelten als first-line-Therapie (Obermann 2010). Außerdem zeigen Misoprostol als Prostaglandin-E-Agonist und Baclofen Wirksamkeit (Correia de Sa et al. 2011, Pfau et al. 2012).

Multiple Sklerose - Scores

Als Goldstandard zur Bewertung des neurologischen Defizits gilt der EDSS (Kurtzke 1983, Bosma et al. 2013). Der EDSS wird aus den acht Funktionssystemen pyramidales System, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensibilität, Blasen- und Mastdarmfunktion, visuelle Funktion, zerebrale oder mentale Funktion und andere Störungen berechnet, wobei jedem System ein Wert von 0 – 6 zugeordnet wird (Kurtzke 1983, Flachenecker & Zettl 2006). Grad „0“ entspricht einer normalen Funktion und Grad „6“ einer schweren Einschränkung (Flachenecker & Zettl 2006). Patienten mit einem EDSS < 4 sind weitgehend gehfähig, ab einem EDSS von 8,5 besteht hauptsächlich Bettlägrigkeit (Flachenecker & Zettl 2006, Polmann & Rudick 2010). Ein Wert ≥ 4 wird überwiegend anhand des Gehvermögens klassifiziert (Flachenecker & Zettl 2006). Eine Übersicht über die EDSS-Scores findet sich in Tab. 3.

Tab. 3: Expanded Disability Status Scale (mod. nach Kurtzke 1983^{*1})

0,0	Normale neurologische Untersuchung
1,0	Keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (Grad 1)
1,5	Keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS (mehr als ein FS Grad 1)
2,0	Minimale Behinderung in einem FS (1 FS Grad 2, andere 0 oder 1)
2,5	Minimale Behinderung in zwei FS (2 FS Grad 2, andere 0 oder 1)
3,0	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (Grad 2, andere 0 oder 1) und uneingeschränkte Gehfähigkeit
3,5	Uneingeschränkte Gehfähigkeit, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2 oder zwei FS Grad 3 oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder 1)
4,0	Gehfähig ohne Hilfe für ca. 500 Meter, selbstständig, etwa 12 Stunden am Tag auf trotz relativ schwerer Behinderung in einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade, die vorausgegangene Stufen übersteigen
4,5	Gehfähig ohne Hilfe für ca. 300 Meter, meiste Zeit des Tages auf, vollschichtige Arbeitsfähigkeit, aber eventuell mit geringer Einschränkung oder Hilfe, relativ schwere Behinderung in einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade
5,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für ca. 200 Meter, Behinderung stark genug, um tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen (ein FS Grad 5, andere 0 oder 1) oder Kombinationen leichter Grade, die Stufe 4,0 überschreiten
5,5	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für ca. 100 Meter, Behinderung stark genug, um volle Tagesaktivität zu beeinträchtigen (ein FS Grad 5, andere 0 oder 1) oder Kombinationen leichter Grade, die Stufe 4,0 überschreiten
6,0	intermittierende oder konstante Gehhilfe benötigt, um 100 Meter weit zu gehen
6,5	Konstante, beidseitige Gehunterstützung benötigt, um etwa 20 Meter ohne Pause zu gehen
7,0	Unfähigkeit mehr als 5 Meter auch mit Hilfe zu gehen, weitgehend auf Rollstuhl angewiesen, fährt selbst im Rollstuhl und macht Transfer alleine, sitzt etwa 12 Stunden am Tag im Rollstuhl
7,5	unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl beschränkt, benötigt Hilfe zum Transfer, fährt selbst, kann aber nicht den ganzen Tag in normalem Rollstuhl sitzen, benötigt eventuell Elektrorollstuhl
8,0	weitgehend auf das Bett beschränkt, kann aber die meiste Zeit des Tages außerhalb sitzen, besitzt noch viele Funktionen zur Körperpflege sowie weitgehend gebrauchsfähige Arme
8,5	weitgehend für die meiste Zeit des Tages auf das Bett angewiesen, einige Funktionen der Arme und der Körperpflege erhalten
9,0	hilfloser, bettlägeriger Patient, kann essen und kommunizieren
9,5	vollkommen hilflos, bettlägerig, unfähig effektiv zu kommunizieren oder zu essen/schlucken
10	Tod durch MS

ca. = circa, FS = Funktionssystem, MS = Multiple Sklerose, ^{*1} deutsche Übersetzung mod. nach Flachenecker & Zettl 2006

Obwohl der EDSS weit verbreitet ist wurde er bereits auf Grund geringer Inter-Rater Reliabilität, verminderter Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen, höherer Sensitivität einiger Bereiche (z. B. Gehfähigkeit) im Gegensatz zu anderen (z. B. kognitive Störungen) sowie des fehlenden Einflusses der Patientensicht kritisiert (McDonald & Compston 2006, Polmann & Rudick 2010).

Es wurde der „*Multiple Sclerosis Functional Composite*“ (MSFC) als dreistufiger quantitativer Test entwickelt, der im Gegensatz zum EDSS die Armfunktion (via „*9-Hole Peg Test*“) und Beinfunktion (via „*Timed 25-Food Walk*“) sowie die kognitiven Funktionen (via

„*Paced Auditory Serial Addition Test*“, 3-Sekunden-Version) misst und empfindlicher gegenüber Veränderungen ist (Cutter et al. 1999, Polmann & Rudick 2010).

1.1.4 Diagnostik

Auf Grund der Mannigfaltigkeit der Symptomatik sowie des variierenden Krankheitsverlaufs ist eine differenzierte Diagnostik zum Ausschluss von Differentialdiagnosen und Sicherung der Diagnose MS entscheidend. Der Diagnostik zu Grunde liegen die detaillierte Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung, die durch supportive paraklinische Kriterien erweitert werden. Angesichts der z. T. unspezifischen und nur passageren primären Symptomatik gestaltet sich die Diagnostik dieser Erkrankung im Einzelfall schwierig (Hoffmann et al. 2009). Die ersten diagnostischen Kriterien haben sich auf klinische Gesichtspunkte gestützt. Anschließend ist zusätzlich die Liquoruntersuchung einbezogen worden (Littig et al. 2006). Nach Einführung der neuen Schnittbilddiagnostiken, wie zunächst der cerebralen Computertomografie und anschließend der Magnetresonanztomografie, sind die diagnostischen Kriterien der MS erweitert worden (Young et al. 1981, McDonald et al. 2001, Miller et al. 2006, Littig et al. 2006).

Seit 2001 gelten die McDonald-Kriterien als diagnostische Leitlinie. Zusätzlich zur klinischen Symptomatik erhält die MRT dadurch einen erheblichen Stellenwert zur Festlegung der Diagnose MS (Tab. A4, S. 148 ff.). Es erfolgt eine Einteilung in „MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“. Durch die MRT ist bereits nach dem ersten Schubereignis eine Diagnosestellung möglich. Die McDonald-Kriterien wurden bereits zweifach revidiert (McDonald et al. 2001, Polman et al. 2005, Klotz et al. 2011, Polman et al. 2011). Die aktuell gültigen McDonald-Kriterien wurden auf Grund der überproportionalen Wichtung der MRT-Befunde und Unterrepräsentation der Liquordiagnostik und elektrophysiologischen Befunde kritisiert (Tumani et al. 2011).

Auf Empfehlung der DGN-Leitlinien 2012 sollen neben bildmorphologischen Untersuchungen zur Diagnosestellung und zum Ausschluss von Differentialdiagnosen zusätzlich eine Liquoruntersuchung sowie die elektrisch-evozierten Potentiale herangezogen werden (DGN-Leitlinien 2012a).

1.1.5 Therapie

Die Behandlung der MS beruht im Wesentlichen auf drei grundlegenden Optionen, zum einen die kausalerorientierte und zum anderen die symptomorientierte Therapie sowie das Coping. In der Regel erfolgt eine Kombinationsbehandlung aus den genannten Formen (Sokol & Hoppenworth 2006, DGN-Leitlinien 2014). Im Folgenden werden die Hauptgruppen erläutert. Sowohl für die kausalerorientierte als auch für die symptomatische Therapie sind von der MSTKG Behandlungsrichtlinien erstellt worden, um eine einheitliche MS-Therapie zu verwirklichen. Diese Leitlinien basieren auf den Grundlagen der evidenzbasierten Medizin sowie auf Expertenmeinungen, wo Studienergebnisse fehlen (Rieckmann et al. 1999, Henze et al. 2004).

Immunmodulatorische Therapie

Die MSTKG hat ein Stufenschema für die Anwendung immunmodulatorischer Therapien entwickelt (Rieckmann et al. 1999), welches im Verlauf durch die DGN-Leitlinien 2012 und 2014 optimiert worden ist (DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Die immunmodulatorische Therapie wird unterteilt in die Behandlung des akuten Schubes sowie eine Basis- und Eskalationstherapie zur Schubprophylaxe bzw. verlaufsmodifizierende Therapie (Abb. 4, Rieckmann et al. 1999, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014).

Glucokortikosteroide, insbesondere Methylprednisolon, gelten als Standard während eines Schubereignisses. Sie werden hochdosiert (500 – 1000mg/Tag über 3-5 Tage) intravenös verabreicht und wirken immunsupprimierend durch Unterdrückung zellulärer und humoraler Entzündungsprozesse. Außerdem erfolgt eine Wiederherstellung der Blut-Hirnschranke. Als zweite Wahl bei Unwirksamkeit des Glucokortisteroidpulses steht der Plasmaaustausch für die akute Schubtherapie zur Verfügung (DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014).

Betainterferone und Glatirameracetat sind immunmodulierende Basistherapeutika, die zur Langzeittherapie bei klinisch isoliertem Syndrom und RRMS dienen (Rieckmann et al. 1999, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Betainterferone können bei SPMS mit fortbestehenden Schüben angewendet werden. Intravenöse Immunglobuline sind bei RRMS wirksam und insgesamt gut verträglich, aber für die MS-Therapie nicht zugelassen. Postpartal erfolgt eine Einzelfallentscheidung vor dem Hintergrund fehlender Alternativen (DGN-Leitlinien 2012a). Azathioprin ist eine alternative Basistherapie bei RRMS, wenn andere Basistherapeutika nicht vertragen werden bzw. möglich sind oder unter Azathioprin eine

stabile Remission erreicht wurde (Rieckmann et al. 1999, DGN-Leitlinien 2012a). Das Wirkspektrum umfasst eine Immunsuppression (Rieckmann et al. 1999).

Indi- kation		CIS	RR			SP	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch)-aktive Verlaufsform		1. Wahl: Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab	2. Wahl: Mitoxantron, Cyclophosphamid* ¹	3. Wahl Experi- mentelle Verfahren	Mit Schüben	Ohne Schübe
	Milde/Moderate Verlaufsform	Glatiramer- acetat, Interferon beta 1a (i.m., s.c.), 1b (s.c.)	Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta 1a (i.m., s.c.), 1b (s.c.), Teriflunomid, ggf. Azathioprin (wenn Inteferon nicht möglich oder stabiler Verlauf unter Azathioprin) oder IvIg (postpartal)			Interferon beta 1a, 1b (nur s.c), Mitoxan- tron, Cyclophos- phamid* ¹	Mitoxan- tron, Cyclophos- phamid* ¹
Schub- therapie	1. Wahl: Methylprednisolon						
	2. Wahl: Plasmaseparation						

Abb. 4: Immunmodulatorische Stufentherapie der MS (mod. nach DGN-Leitlinien 2012a sowie DGN-Leitlinien 2014). Alphabetische Reihenfolge der Substanzen.

CIS = klinisch isoliertes Syndrom, i.m. = intramuskulär, IvIg = intravenöse Immunglobuline, RR = schubförmiger Verlauf, s.c. = subkutan, SP = sekundär chronisch-progredienter Verlauf, *¹nur für fulminante Fälle bei bedrohlich verlaufenden Autoimmunerkrankungen

Zur Eskalationstherapie bei Patienten mit RRMS, die unter Basistherapie im vergangenen Jahr wenigstens ein Schubereignis und wenigstens eine kontrastmittelaufnehmende Läsion oder wenigstens neun T2-Läsionen im MRT der Kopfes aufweisen, stehen Fingolimod und Natalizumab zur Verfügung. Eine primäre Therapie mit beiden Substanzen ist möglich, wenn im vorausgegangen Jahr mindestens zwei Schübe mit Fortschreiten der Behinderung und zusätzlich mindestens eine kontrastmittelaufnehmende Läsion oder eine signifikante Erhöhung der T2-Läsion im kraniellen MRT aufgetreten sind (DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Weiterhin steht als monoklonaler Antikörper Alemtuzumab zur Schubprophylaxe bei RRMS zur Verfügung. Als orale Basistherapeutika bei schubförmiger MS sind Dimethylfumarat und Teriflunomid wirksam (DGN-Leitlinien 2014).

Weitere Medikamente zur Eskalationstherapie sind Mitoxantron und Cyclophosphamid, die ebenfalls immunsupprimierend wirken (Rieckmann et al. 1999, DGN-Leitlinien 2012a). Mitoxantron ist zugelassen bei Versagen oder Unverträglichkeit der Basistherapie bei Patienten mit einem EDSS 3 - 6, die unter einer schubförmigen MS mit anhaltender

Krankheitsaktivität (wenigstens zwei Schübe oder EDSS-Zunahme um wenigstens einen Punkt innerhalb von 18 Monaten) oder einer SPMS leiden (DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Das immunsupprimierend wirkende Cyclophosphamid wird nur bei Versagen aller anderen Arzneimittel bei jüngeren Patienten (<40 Jahre) mit fulminant verlaufender SPMS eingesetzt, ohne für die MS-Therapie zugelassen zu sein (Rieckmann et al. 1999, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014).

Unter Eskalationstherapie soll bei stabilem Krankheitsverlauf über mindestens ein halbes Jahr eine Deeskalation auf eines der Basistherapeutika erfolgen (Rieckmann et al. 1999). Mit der Sekundärprophylaxe soll unmittelbar nach der ersten MS-verdächtigen Krankheitsphase begonnen werden (Rieckmann et al. 2006). Ein sicherer Therapieendpunkt der immunmodulierenden Behandlung existiert derzeit nicht (Rieckmann et al. 2004). Derzeit ist noch keine Heilung der MS möglich (Goldenberg 2012).

Bei PPMS ist eine individuelle off-label Therapie mit Mitoxantron möglich, aber wenig erfolgsversprechend (DGN-Leitlinien 2012a).

Die verfügbaren Medikamente weisen zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie grippeähnliche Symptome nach Betainterferoninjektion, auf (Rieckmann et al. 1999, DGN-Leitlinien 2012a). Auf Grund des Nebenwirkungsspektrums der immunmodulatorischen Therapie und des schlecht wahrnehmbaren Behandlungseffekts kommt es zu Therapieabbrüchen durch den Patienten im Sinne einer Non-Adhärenz (Heesen et al. 2006, Klauer & Zettl 2008).

Symptomatische Therapie

Die symptomorientierte Behandlung stellt die zweite große Säule der MS-Therapie dar. In vielen Bereichen fehlen allerdings klinische Studien, weshalb durch die MSTKG Empfehlungen zur Therapie von MS-Symptomen entwickelt worden sind (Henze et al. 2004), welche in den DGN-Leitlinien aktualisiert worden sind (DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Als Ziele dieser therapeutischen Option gelten vordergründig der Erhalt der Lebensqualität sowie die Verminderung von Symptomen, die die Funktionalität beeinträchtigen (Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a). Es soll somit die bestmögliche Lebensqualität unter den bestehenden Voraussetzungen erreicht werden (Hoffmann & Block 2006). Des Weiteren sollen Folgeschäden, wie Kontrakturen in Folge einer Spastik und weitere Funktionsverluste vermieden werden. Problematisch stellt sich in diesem Bereich der sogenannte Off-Label-use der vorhandenen Medikamente dar, d. h. ein Großteil der

Substanzen ist nicht für die verwendete Indikation zugelassen bzw. deren Wirksamkeit wurde noch nicht in klinischen Studien belegt (Henze et al. 2004).

Im Wesentlichen gliedert sich die symptomorientierte Therapie in die Bereiche der nicht-medikamentösen und medikamentösen Subgruppe. Zum nicht-medikamentösen Teil gehören unter anderem Physio- und Ergotherapie und eine multimodale Rehabilitation sowie Hilfsmittelversorgung und Sozio- und Psychotherapien (Hoffmann & Block 2006, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Zur medikamentösen Therapie stehen zahlreiche Arzneimittel in Abhängigkeit der Symptomanifestation zur Verfügung. Die medikamentöse Therapie birgt das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die z. T. zur Fokussierung anderer MS-Symptome führen. Beispielsweise kann die Applikation von Baclofen zur Verstärkung einer Fatigue und Ataxie führen (Henze et al. 2004). In den meisten Fällen ist zum Symptommanagement eine kombinierte Therapie notwendig (Schapiro 2009).

Da die konventionellen Therapien nur eine limitierte Wirkung haben, greifen einige Patienten auf sogenannte komplementäre und alternative Therapieformen zurück (Yadav & Bourdette 2006). Diese Behandlungsmethoden werden von 33 – 67% der MS-Patienten genutzt (Schwartz et al. 1999, Apel et al. 2006, Skovgaard et al. 2012). Typische Beispiele sind unter anderem Diäten, Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder Yoga (Yadav & Bourdette 2006). Diese Therapieformen werden hauptsächlich zur Verbesserung der Lebensqualität, weniger zur Verminderung der Krankheitsschwere oder Symptomverbesserung eingesetzt (Shinto et al. 2006, Skovgaard et al. 2012). Meistens erfolgt ein komplementärer Einsatz zur konventionellen Therapie (Apel et al. 2006, Yadav & Bourdette 2006).

Eine ausführliche Darstellung der therapeutischen Möglichkeiten der Symptome findet sich bei dem jeweiligen Symptom (Kapitel 1.1.3).

Coping

Um zu lernen mit der Erkrankung umzugehen spielt das Coping eine entscheidende Rolle (Schifferdecker 2006). Der Begriff Coping im ursprünglichen Sinne bezeichnet dabei alle kognitiven und verhaltensmäßigen Bemühungen eine entstandene Stresssituation zu überwinden. Diese Bewältigungsstrategie läuft phasenweise ab. Die gewählte Copingstrategie ist abhängig von krankheitsbedingten und individuellen Variablen, Erfahrungen, subjektiven Erkrankungstheorien, Selbstwertgefühl sowie der Wertung innerhalb der sozialen Umgebung (Sokol & Hoppenworth 2006). Es sind zwei grundsätzliche Strategien von Bedeutung, zum einen das problemfokussierte Coping, wobei aktive Anstrengungen zur Überwindung der

Stresssituation unternommen werden und zum anderen das emotionalfokussierte Coping, bei dem es hauptsächlich zu einer emotionalen Regulation kommt (Goretti et al. 2010).

Maßnahmen, die ein effektives Coping fördern, können einen zusätzlichen Baustein der symptomatischen MS-Therapie darstellen (Klauer et al. 2004).

1.2 Datenbanksysteme

MS-Register erfassen fast alle Erkrankten einer Region und ermöglichen deren Beobachtung über einen langen Zeitraum (Weinshenker 1999, Flachenecker & Stuke 2008). Außerdem werden soziodemografische und krankheitsspezifische Faktoren erfasst, sodass Rückschlüsse auf die Versorgungsstruktur möglich sind. Gewonnene Informationen sind nicht nur wichtig für die Beobachtung des Krankheitsverlaufes, sondern dienen zudem der Verbesserung des Verständnisses der Erkrankung (Flachenecker & Stuke 2008).

In den letzten Jahren sind einige solcher Register z. B. in Deutschland, Dänemark, Schweden, Italien, Norwegen und den USA entstanden (Flachenecker & Stuke 2008). Beispielhaft soll an dieser Stelle auf zwei internationale und das Deutsche Multiple Sklerose Register eingegangen werden (Tab. 5, S. 23).

Das dänische MS-Register wurde 1956 begonnen mit dem Ziel, die Prävalenz, Inzidenz und Mortalität sowie geografische Aspekte und die Krankheitsentwicklung und deren Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht, zu erfassen (Flachenecker & Stuke 2008, Brønnum-Hansen et al. 2011). Es handelt sich dabei um eine multizentrische Datenerhebung aus 22 Zentren (Flachenecker & Stuke 2008). Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer MS-Diagnose ab 1949. Im Januar 2005 waren 20652 Personen, von denen 9377 noch lebten, eingeschlossen (Brønnum-Hansen et al. 2011).

Die „*North American Research Committee on Multiple Sclerosis*“ (NARCOMS) wurde 1996 in den Vereinigten Staaten initiiert. Ziel ist es, die klinische und epidemiologische Forschung der MS zu ermöglichen (Lo et al. 2005, Flachenecker & Stuke 2008). Nach Einverständnis der Patienten erfolgt ein halbjährliches Update des patientengesteuerten Registers durch internetbasierte und postalisch versendete Umfragen direkt vom Patienten (Lo et al. 2005, Marrie et al. 2007, Flachenecker & Stuke 2008). Die eingeschlossenen Teilnehmer müssen mindestens 18 Jahre alt sein (Salter et al. 2013). Insgesamt sind derzeit über 36000 Probanden eingeschlossen (NARCOMS 2013).

Tab. 5: Zusammenfassende Übersicht des Dänischen, NARCOMS und Deutschen Multiplen Sklerose Registers

	Dänemark ^{*1}	NARCOMS ^{*2}	Deutschland ^{*3}
Anzahl Patienten (Jahr)	20652 (2005)	36000 (2013)	16554 (24.10.2008, genutzter Datensatz)
Mono-/multizentrisch	multizentrisch	nn	multizentrisch
Beginn	1956	1996	2001
Rekrutierung	ohne Einverständnis, da öffentlicher, wissenschaftlicher Register	nach Einverständnis („informed consent“)	nach schriftlichem Einverständnis
Datenerhebung	- populationsbasiert - durch Entlassungsbriefe oder Krankenakte - kontinuierlich	- patientengesteuert - Via Fragebogen im Internet oder postalisch - halbjährlich	- zentrumsbasiert - durch Ärzte beteiligter Zentren - vierteljährliche Datenübermittlung

NARCOMS = North American Research Committee on Multiple Sclerosis, nn = nicht genannt

Literatur:

^{*1} Koch-Henriksen 1999, Flachenecker & Stuke 2008, Brønnum-Hansen et al. 2011

^{*2} Lo et al. 2005, Marrie et al. 2007, Flachenecker & Stuke 2008, NARCOMS 2013

^{*3} Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2007, Flachenecker et al. 2008

Unter der Schirmherrschaft der „*Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft*“ wurde 2001 ein Register, welches soziodemografische und krankheitsspezifische Daten erfasst, erstellt. Ziel ist es, Daten zur Versorgungsstruktur und zu erkrankungsspezifischen Variablen zu erhalten (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2007, Flachenecker et al. 2008). Es handelt sich um eine multizentrische Erhebung (10/2008 103 Zentren, Flachenecker et al. 2005, Stuke et al. 2009). Durch Ärzte verschiedener Versorgungsstrukturen (stationär und ambulant) der teilnehmenden Zentren erfolgt die Datenerhebung. Es erfolgt vierteljährlich eine zentrale Qualitätskontrolle (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2008). Es handelt sich um eine prospektive Datenerhebung in Form einer Querschnittsstudie (Flachenecker et al. 2005). Zur detaillierten Entstehung, Aufbau und Gewinnung der Daten des DMSG-Registers sei an

dieser Stelle auf die Originalliteratur von Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2007, Flachenecker et al. 2008 verwiesen. Auf der Grundlage der Daten des Deutschen Multiple Sklerose Registers nach Genehmigung wurde diese Dissertation erstellt. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 16554 Patienten integriert.

2. Zielsetzung der Arbeit

Durch das flächendeckende MS-Register der „*Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft*“ wird die soziale und medizinische Versorgungsstruktur von Betroffenen erfasst. (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2007).

Nach Definition einer umschriebenen Untersuchungspopulation prüft die vorliegende Arbeit folgende Fragen:

- Wie häufig manifestieren sich Symptome in der Stichprobe
- Wird eine symptomatische Therapie durchgeführt und in welcher Form (nicht-medikamentös oder medikamentös)
- Ist es möglich, eine Aussage für die Manifestation eines Symptoms bzw. des Vorhandenseins einer symptomatischen Therapie mit Hilfe definierter Variablen vorauszusagen?

3. Material und Methoden

Im Abschnitt Material und Methoden werden die Generierung der Stichprobe und anschließend die analysierten Variablen sowie die verwendeten statistischen Mittel erläutert.

3.1 Aufbau der Stichprobe

Auf der Basis des Datensatzes des Registers der DMSG und nach Genehmigung durch die DMSG wurde die Stichprobe der vorliegenden Arbeit erstellt. Nachfolgend wird dieser Datensatz als Quelldatensatz bezeichnet.

Im ersten Schritt wurde aus dem Quelldatensatz vom 24.10.2008 mit ursprünglich 16554 Patienten nach festgelegten primären Einschlusskriterien eine Stichprobe mit 5113 eingeschlossenen Fällen erstellt. Patienten, welche unvollständige Angaben zu Lebensalter, Geschlecht, Krankheitsdauer, EDSS, Verlaufstyp nach Lublin und Reingold sowie Therapie von MS-Symptomen (primäre Einschlusskriterien) enthielten, wurden aus dem Quelldatensatz entfernt (Abb. 5).

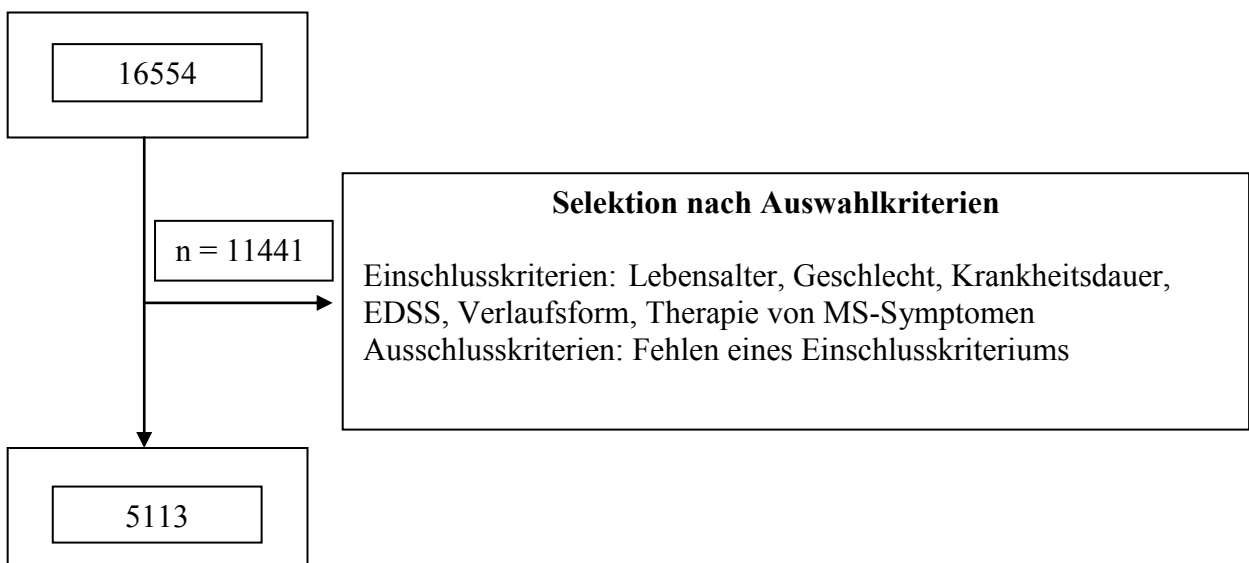


Abb. 5: Entstehung der untersuchten Stichprobe aus dem ursprünglichen Datensatz. (Stand der Daten: 24.10.2008). Nach Festlegung der Auswahlkriterien (Lebensalter, Geschlecht, Krankheitsdauer, EDSS, Verlaufstyp nach Lublin & Reingold, Therapie von MS-Symptomen) und Selektion erfüllten 5113 Fälle die Kriterien.

EDSS = Expanded Disability Status Scale, MS = Multiple Sklerose, n = Anzahl aus- bzw. eingeschlossener Fälle

Als sekundäre Kriterien für die weitere Analyse wurden Ausbildung/Beruf, Ehestand sowie die Mitgliedschaft im DMSG zur genaueren Beschreibung der Gesamtpopulation herangezogen. Die übrigen im Ausgangsdatensatz vorhandenen Merkmale, z. B. Postleitzahl, medizinische Betreuung in den letzten 12 Monaten, Hilfsmittelversorgung oder kausalorientierte MS-Therapie, wurden nicht weiter betrachtet und entfernt.

Im Anschluss erfolgte eine genaue Definition einzelner Codierungen und eine Modifikation der primären und sekundären Kriterien, im Folgenden als Variable bezeichnet (Tab. 6, S. 30 ff.). Unter Codierung werden die Unterpunkte der Variablen verstanden.

Es wurde definiert, dass die Codierung „unbekannt“ bei den einzelnen Symptomen als symptomfehlend zu werten ist, d.h. das jeweilige Symptom ist nicht vorhanden, da es während der Datenerhebung entweder anamnestisch oder klinisch-neurologisch erhoben worden sein muss. Es erfolgte eine Umcodierung von „unbekannt“ in „fehlend“ im selektierten Datensatz bereits vor der finalen statistischen Analyse, sodass bei dieser die Codierung „unbekannt“ nicht mehr existierte. Somit war im Vorfeld der finalen statistischen Auswertung eine Zusammenfassung der Codierungen „fehlend“ und „unbekannt“ zu „fehlend“ erfolgt (Tab. 6, S. 30 ff.).

Anders verhielt es sich bei den ursprünglichen Variablen „AusbildungBeruf“ und „MitgliedDMSG“. In diesen Fällen wurde festgelegt, dass „unbekannt“ als nicht eruiert und damit als systemfehlend zu werten ist und in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt wird (Tab. 6, S. 30 ff.). Die Codierung „unbekannt“ wurde bei der Variablen „MitgliedDMSG“ und bei der aus „AusbildungBeruf“ erstellten neuen Variablen „Berentung“ (siehe unten) als „fehlender Wert“ umcodiert.

Die bereits im Quelldatensatz als „fehlender Wert“ definierten Codierungen wurden unverändert übernommen. „Fehlende Werte“ spielten für die statistische Analyse keine Rolle, da dies vom verwendeten Statistikprogramm wie ein Fall ohne Angabe gewertet wird (Brosius 2008a). Für die als primäre Einschlusskriterien definierten Variablen existieren diese Werte somit nicht.

Im Folgenden wurden die Quellvariablen modifiziert. Vormalig „Ehestand“ wurde zu „Familienstand“ umgeändert. Im Sinne eines dualen System erfolgte die Zusammenfassung der Codierungen „ledig“, „verwitwet“ und „getrennt/geschieden“ zu „allein lebend“; „Lebensgemeinschaft/verheiratet“ blieb erhalten und wurde umbenannt in „Partnerschaft“.

Die bereits im Quelldatensatz als fehlender Wert definierte Codierung „keine Angaben“ wurde unverändert übernommen (siehe vorangegangener Absatz).

Ähnlich wurde mit der Quellvariable „AusbildungBeruf“ verfahren. Die Codierungen „berentet -BU“, „berentet -EU“ und „berentet -Alter“ wurden zu „berentet“ zusammengefasst. Die übrigen in Tab. 6 (S. 30 ff.) aufgezählten Codierungen wurden zu „nicht berentet“, wodurch als modifizierte Variable „Berentung“ entstand.

Um die Hauptverlaufsformen der MS nach Lublin und Reingold zu erhalten, wurden die Codierungen „schubförmiger Verlauf mit kompletten Remissionen“ und „schubförmiger Verlauf mit inkompletten Remissionen“ zu „schubförmigem Verlauf“; „sekundär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben“ und „sekundär chronisch progredienter Verlauf ohne Schübe“ zu „sekundär chronisch- progredientem Verlauf“; „primär chronisch progredienter Verlauf, keine Schübe“ und „primär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben“ zu „primär chronisch-progredientem Verlauf“ aus der Quellvariable „Lublin“ zusammengefasst. Eine Umbenennung von „Erstmanifestation“ in „klinisch isoliertes Syndrom“ sowie von „Verlaufskategorie nicht sicher bestimmbar“ in „Verlaufsform nicht sicher bestimmbar“ wurde weiterhin vorgenommen (Tab. 6, S. 30 ff.).

Nachfolgend entspricht der Name der Variablen ihrem Variablenlabel. Für die Feststellung, ob sich ein Symptom manifestierte und eine symptomatische Therapie erfolgte, wurden neue Variablen eingefügt. Zur beispielhaften Erläuterung wird das Symptom Spastik verwendet. Aus der Quellvariable „Spastik“ wurden anhand der Unterpunkte einerseits die Variable Spastik im Sinne von Symptommanifestation und andererseits die Variable „symptomatische Therapie“ der Spastik sowie „symptomatische Therapie dual“ gewonnen. „Symptom vorhanden“ wurde als Addition der Codierungen „unbehandelt“, „medikamentöse Therapie“, „nicht-medikamentöse Therapie“ und „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ verstanden. „Symptom nicht vorhanden“ war somit eine Summation der Codierungen „fehlend“ und „unbekannt“, welches bereits vor der Neuerstellung der Variable „Symptom“ in „fehlend“ umkodiert worden war (Tab. 6, S. 30 ff.).

Für die neue Variable symptomatische Therapie konnten die Codierungen „medikamentöse Therapie“, „nicht-medikamentöse Therapie“, „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ und „unbehandelt“ der Quellvariable erhalten bleiben (Tab. 6, S. 30 ff.).

Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der symptomatischen Therapie in ein duales System zur Klärung der Frage, ob überhaupt eine symptomatische Therapie vorhanden ist oder nicht.

Unter „Therapie“ wurden die Codierungen „medikamentöse Therapie“, „nicht-medikamentöse Therapie“, „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ des Quelldatensatzes zusammengefasst. Für den Unterpunkt „keine Therapie“ konnte die ehemalige Codierung „unbehandelt“ übernommen werden und wurde umbenannt (Tab. 6, S. 30 ff.).

Mit den Codierungsmöglichkeiten, die für „Symptom nicht vorhanden“ standen (Tab. 6, S. 30 ff.), wurden in den neuen Variablen „symptomatische Therapie“ und „symptomatische Therapie dual“ analog verfahren. Die Codierungen wurden als systemfehlend definiert, da bei fehlendem Symptom auch nicht therapeutisch interveniert werden kann (Tab. 6, S. 30 ff.).

Im Quelldatensatz verwendete Variablennamen wurden in klinische Termini technici umgewandelt. Beispielsweise erfolgte eine Umbenennung von „Alter“ in „Lebensalter“ und „MS_Dauer“ in „Krankheitsdauer“. Die ursprünglichen Zahlenwertcodierungen blieben erhalten. Die weiteren Quellvariablen mit ihren Umbenennungen sind Tab. 6 (S. 30 ff.) zu entnehmen.

Die Quellvariable „MitgliedDMSG“ wurde in „DMSG“ umbenannt. Die Codierungen „ja“ und „nein“ wurden in „Mitglied“ und „kein Mitglied“ umgeändert. Unverändert blieb die Variable „Geschlecht“ mit ihren Unterpunkten (Tab. 6, S. 30 ff.).

Die primären und sekundären Variablen und deren ursprüngliche Codierungen sowie die modifizierten Merkmale mit Unterpunkten sind in der folgenden Übersicht (Tab. 6, S. 30 ff.) dargestellt.

Tab. 6: Übersicht über primäre und sekundäre Einschlusskriterien, Codierungen im Basisdatensatz sowie Modifikation der

Codierungen und berechnungsrelevante Variablen. Als „fehlende Werte“ festgelegte Codierungen des Quelldatensatzes sind nicht aufgeführt. Ordnung der Variablen nach soziodemografischem und klinisch-neurologischem Aspekt.

Variable im Quelldaten- satz	Kriterium		Codierungen im Ausgangsdatsatz	Codierungsmodifikation	Variable im untersuchten Datensatz
	Primär	Sekundär			
„Alter“	X		Zahlenwert	Zahlenwert unverändert	Lebensalter
„Geschlecht“	X		„männlich“ „weiblich“	männlich weiblich	Geschlecht
„Ehestand“		X	„ledig“ „Lebensgemeinschaft/verheiratet“ „verwitwet“ „getrennt/geschieden“	al P al al	Familienstand
„Ausbildung/Beruf“		X	„in Ausbildung“ „Vollzeitberufstätigkeit“ „Teilzeitbeschäftigung“ „arbeitslos“ „berentet -BU“ „berentet -EU“ „berentet -Alter“ „MS-bedingte Umschulung“ „Hausfrau/mann“ „unbekannt“	nb nb nb nb b b b nb nb sf	Berentung
„Mitglied DMSG“		X	„ja“ „nein“ „unbekannt“	Mg kMg sf	DMSG

Tab. 6 (Fortsetzung): Übersicht über primäre und sekundäre Einschlusskriterien, Codierungen im Basisdatensatz sowie Modifikation der Codierungen und berechnungsrelevante Variablen. Als „fehlende Werte“ festgelegte Codierungen des Quelldatensatzes sind nicht aufgeführt. Ordnung der Variablen nach soziodemografischem und klinisch-neurologischem Aspekt.

„Lublin“	X		„schubförmiger Verlauf mit kompletten Remissionen“ „schubförmiger Verlauf mit inkompletten Remissionen“ „sekundär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben“ „sekundär chronisch progredienter Verlauf ohne Schübe“ „primär chronisch progredienter Verlauf, keine Schübe“ „primär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben“ „Erstmanifestation“ „Verlaufskategorie nicht sicher bestimmbar“	RR RR SP SP PP PP CIS nsb	Verlaufsform nach Lublin & Reingold		
„EDSS“	X		Zahlenwert	Zahlenwert unverändert			EDSS
„Krankheitsdauer (in Jahren)“	X		Zahlenwert	Zahlenwert unverändert			Krankheitsdauer
„Spastik“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	Sy nv v v v v nv * ²	ST *sf u M NM M+NM *sf	ST dual *sf kTh Th Th Th *sf	Spastik, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
„Müdigkeit (Fatigue)“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	Sy nv v v v v nv * ²	ST *sf u M NM M+NM *sf	ST dual *sf kTh Th Th Th *sf	Fatigue, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual

Tab. 6 (Fortsetzung): Übersicht über primäre und sekundäre Einschlusskriterien, Codierungen im Basisdatensatz sowie Modifikation der Codierungen und berechnungsrelevante Variablen. Als „fehlende Werte“ festgelegte Codierungen des Quelldatensatzes sind nicht aufgeführt. Ordnung der Variablen nach soziodemografischem und klinisch-neurologischem Aspekt.

„Schmerzen“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	Sy	ST	ST dual	Schmerz, symptomatische Therapie, Symptomatische Therapie dual
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
„Miktion gestört“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	nv * ²	*sf	*sf	Miktionsstörung, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
„Defäkation gestört“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	v	M+NM	Th	Defäkations- störung, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	

Tab. 6 (Fortsetzung): Übersicht über primäre und sekundäre Einschlusskriterien, Codierungen im Basisdatensatz sowie Modifikation der Codierungen und berechnungsrelevante Variablen. Als „fehlende Werte“ festgelegte Codierungen des Quelldatensatzes sind nicht aufgeführt. Ordnung der Variablen nach soziodemografischem und klinisch-neurologischem Aspekt.

„Sexuelle Störungen“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	Sy	ST	ST dual	Sexuelle Funktionsstörung, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
„Ataxie/Tremor“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	nv * ²	*sf	*sf	Ataxie/Tremor, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
„Kognitive Störungen“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	v	M + NM	Th	Kognitive Störung, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	

Tab. 6 (Fortsetzung): Übersicht über primäre und sekundäre Einschlusskriterien, Codierungen im Basisdatensatz sowie Modifikation der Codierungen und berechnungsrelevante Variablen. Als „fehlende Werte“ festgelegte Codierungen des Quelldatensatzes sind nicht aufgeführt. Ordnung der Variablen nach soziodemografischem und klinisch-neurologischem Aspekt.

„Depression“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	Sy	ST	ST dual	Depression, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
„Okulomotorische Störungen“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	nv * ²	*sf	*sf	Störung der Okulomotorik, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
„Dysarthrie/Dysphonie“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	v	M+NM	Th	Dysarthrie/ Dysphonie, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	

Tab. 6 (Fortsetzung): Übersicht über primäre und sekundäre Einschlusskriterien, Codierungen im Basisdatensatz sowie Modifikation der Codierungen und berechnungsrelevante Variablen. Als „fehlende Werte“ festgelegte Codierungen des Quelldatensatzes sind nicht aufgeführt. Ordnung der Variablen nach soziodemografischem und klinisch-neurologischem Aspekt.

„Dysphagie“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	Sy	ST	ST dual	Dysphagie, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
„Epileptische Anfälle“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	nv * ²	*sf	*sf	Epileptische Anfälle, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
				v	NM	Th	
„Sonstige Paroxysmen“	X		„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	v	M+ NM	Th	sonstige Paroxysmen, symptomatische Therapie, symptomatische Therapie dual
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	
				v	M	Th	
			„fehlend“ „unbehandelt“ „medikamentöse Therapie“ „nicht-medikamentöse Therapie“ „medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie“ „unbekannt“ * ²	v	NM	Th	
				v	M+NM	Th	
				nv * ²	*sf	*sf	
				Sy	ST	ST dual	
				nv	*sf	*sf	
				v	u	kTh	

al = allein lebend, b = berentet, BU = Berufsunfähigkeit, CIS = klinisch isoliertes Syndrom, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, EU = Erwerbsunfähigkeit, kMg = kein Mitglied, kTh = keine Therapie, M = medikamentöse Therapie, Mg = Mitglied, M + NM = medikamentöse + nicht-medikamentöse Therapie, MS = Multiple Sklerose, nb = nicht berentet, NM = nicht-medikamentöse Therapie, nsb = Verlaufsform nicht sicher bestimmbar, nv = nicht vorhanden, P = Partnerschaft, PP = primär chronisch-progredienter Verlauf, RR = schubförmiger Verlauf, sf = systemfehlend, SP = sekundär chronisch-progredienter Verlauf, ST = symptomatische Therapie, ST dual = symptomatische Therapie in dualem System, Sy = Symptom, Th = Therapie, u = unbehandelt, v = vorhanden, *sf = bei fehlendem Symptom keine Therapie notwendig = systemfehlend, *² „unbekannt“ im Vorfeld statistischer Analyse zu „fehlend“ umkodiert, gilt für alle aus Symptom gewonnenen Variablen

Somit sind im modifizierten Datensatz, der für die finale Analyse genutzt wurde, die in Tab. 7 gezeigten Variablen und Codierungen für die finalen Auswertungen relevant. Die analysierten Symptome sind aus Tab. 6 (S. 30 ff.) ersichtlich.

Tab. 7: Modifizierte und auswertungsrelevante Variablen und Codierungsmöglichkeiten

Variable	Codierung
Lebensalter	Zahlenwert
Geschlecht	Männlich Weiblich
Familienstand	Allein lebend Partnerschaft
Berentung	Nicht berentet Berentet
DMSG	Mitglied Kein Mitglied
Verlaufsform nach Lublin & Reingold	Schubförmiger Verlauf Sekundär chronisch-progredienter Verlauf Primär chronisch-progredienter Verlauf Klinisch isoliertes Syndrom Verlaufsform nicht sicher bestimmbar
EDSS	Zahlenwert
Krankheitsdauer	Zahlenwert
Symptome	Nicht vorhanden Vorhanden
Symptomatische Therapie	Unbehandelt Medikamentöse Therapie Nicht-medikamentöse Therapie Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie
Symptomatische Therapie dual	Keine Therapie Therapie

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale

3.2 Messinstrumente und Auswertungsstrategien

Zur näheren statistischen Beschreibung der Gesamtpopulation wurden die Variablen in Kategorien zusammengefasst. Als klinisch-neurologische Kategorie wurden Verlaufsform nach Lublin & Reingold, EDSS und Krankheitsdauer festgelegt und als soziodemografische Kategorie Lebensalter, Geschlecht, Familienstand, Berentung und DMSG ausgewählt.

Da als primäre Variablen Lebensalter, Geschlecht, Krankheitsdauer, EDSS, Verlaufsform nach Lublin & Reingold sowie Therapie von MS-Symptomen definiert wurden, waren nicht für alle weiteren zu betrachtenden Variablen (Berentung, Familienstand, DMSG) 5113

auswertbare Fälle vorhanden. Es handelte sich dabei um die sekundären Kriterien. Die fehlenden Fälle enthielten im Quelldatensatz oder nach Neudefinition von Unterpunkten (Kapitel 3.1) keine Angaben und konnten somit in die finale statistische Auswertung der jeweiligen Variable nicht mit einbezogen werden.

Wird in der statistischen Häufigkeitsbetrachtung der Symptommanifestationen bzw. Inanspruchnahme symptomatischer Therapien nicht explizit auf einen anderen Referenzwert hingewiesen, beziehen sich prozentuale Verteilung auf eine Gesamtanzahl von 5113 Fällen.

Nach abgeschlossener Selektion des Datensatzes und Definition der Variablen erfolgten zunächst Häufigkeitsanalysen und die Berechnung der deskriptiven Statistik in Form von Mittelwerten, Standardabweichungen, Häufigkeiten und Minimum/Maximum für die gesamte Stichprobe, aufgeschlüsselt nach den vorher definierten Kategorien der klinisch-neurologischen und soziodemografischen Variablen sowie der Symptome und Formen symptomatischer Therapien (Abb. 6).

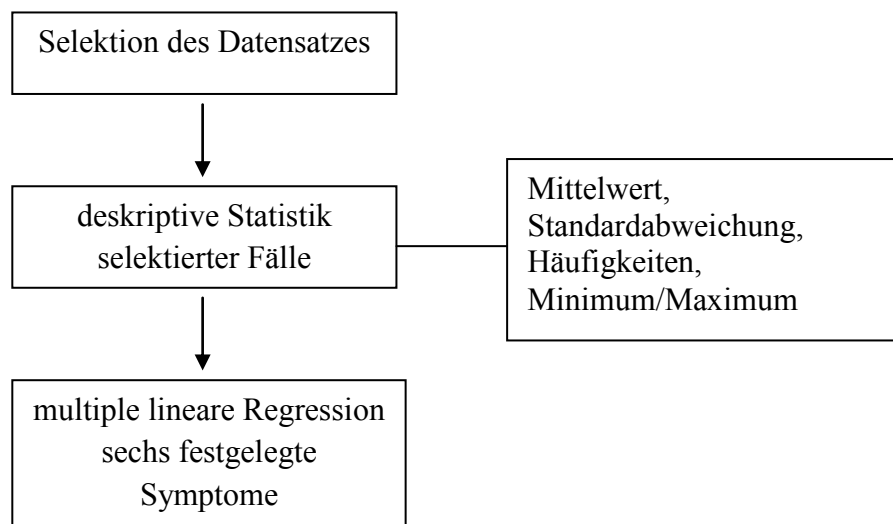


Abb. 6: Ablaufschema der statistischen Datensatzanalyse

Um ein weiteres Ziel der Arbeit, eine potentielle Tendenz des Auftretens eines Symptoms bzw. der symptomatischen Therapie, zu erreichen, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse (Brousius 2008b, Krentz 2008) durchgeführt (Abb. 6).

Um den Umfang der vorliegenden Arbeit zu fokussieren, wurden für die anschließenden Regressionsanalysen unter den Symptomen die in dieser Stichprobe statistisch fünf häufigsten, Fatigue, Spastik, Miktionsstörungen, kognitive Störungen sowie Ataxie/Tremor,

ausgewählt (Kapitel 4.1). Auf Grund stark differierender Häufigkeiten zwischen Stichprobe und Angaben in der Fachliteratur wurden auch sexuelle Funktionsstörungen mit einbezogen. Die Häufigkeit der einzelnen Symptome innerhalb der untersuchten Stichprobe wird im Teil Ergebnisse dargestellt. Die Angaben der Symptommhäufigkeit in den Referenzen wurden bereits in der Einleitung erörtert (Kapitel 1.1.3).

Es wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Brosius 2008b, Krentz 2008). Das Ergebnis dieser statistischen Analyse war eine Gleichung zur Schätzung der abhängigen Variable (Brosius 2008b), in dieser Arbeit des Vorhandenseins eines Symptoms bzw. der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie. Durch den Regressionskoeffizienten kann die Stärke des Zusammenhangs zwischen unabhängiger und abhängiger Variable beschrieben werden (Krentz 2008). Nach Möglichkeit wurde ein schrittweiser Einschluss (Methode schrittweise, Krentz 2008) der unabhängigen Merkmale durchgeführt. Wenn dies nicht möglich war, erfolgte ein Einschluss aller unabhängigen Variablen in einem Schritt (Methode Einschluss, Krentz 2008) zur Darstellungen der Signifikanz.

Für die regressiven Betrachtungen konnten auf Grund des verwendeten mathematischen Modells (multiple lineare Regression) nur die quantitativen Variablen Lebensalter, Krankheitsdauer sowie EDSS und die dichotomen qualitativen Variablen Geschlecht, Berentung, Familienstand und DMSG einbezogen werden (Bühl 2008).

Das Bestimmtheitsmaß (R^2), dass der Bewertung der Güte der verwendeten Regression dient (Brosius 2008b), ist im Anhang für die jeweilige Analyse aufgezeigt (Tab. 39 – 50). Eine Interpretation und Diskussion des Bestimmtheitsmaßes erfolgt nicht.

Die Variablen der Formeln sind in der vorliegenden Arbeit nach Größe des vorstehenden Koeffizienten geordnet. In den Berechnungstabellen wird die Reihenfolge der Variablen durch den Betakoeffizienten (standardisierter Regressionskoeffizient, Krentz 2008) bestimmt.

Ein gleichsinniger Zusammenhang der abhängigen mit den unabhängigen Variablen wird in der abschließenden Gleichung durch ein positives Vorzeichen des Regressionskoeffizienten angezeigt. Umgekehrt bedeutet ein negatives Vorzeichen, dass ein entgegengesetzter Zusammenhang besteht (Krentz 2008). Beispielsweise bedeutet dies in der vorliegenden Arbeit, je größer der Codierungswert der unabhängigen Variablen bei positivem Vorzeichen des Regressionskoeffizienten wird, desto höher wird der Wert der abhängigen Variable

Symptom oder Therapie und bei negativem Vorzeichen, je größer der Codierungswert des unabhängigen Merkmals, umso kleiner ist der Wert von Symptom oder Therapie.

Zum Beispiel bedeutet ein negatives Vorzeichen bei der unabhängigen Variable Geschlecht, dass Frauen eher nicht betroffen sind bzw. Männer eher betroffen sind als Frauen, da der Kodierungswert männlich = 1 und weiblich = 2 ist. Die einzelnen Kodierungsformen sind im Anhang S. 165 (Tab. 51) ersichtlich.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 16.0 (Inc. Prentice Hall international, Chicago, USA) sowie des Programms Excel 2007 (Microsoft®, Office Home and Student 2007, Redmond, USA). Weiterhin wurde Microsoft Office Word 2007 verwendet (Microsoft®, Office Home and Student 2007, Redmond, USA).

Die Literatursuche erfolgte über die Datenbank Pubmed. Zusätzlich wurde auch die Suchmaschine Google verwendet, um deren Verknüpfung zu zahlreichen Datenplattformen zu nutzen.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse des vorher beschriebenen Datensatz dargestellt. Zunächst folgen die deskriptiven Ergebnisse der Stichprobenanalyse anhand soziodemografischer (Lebensalter, Geschlecht, Familienstand, Berentung, DMSG) und klinisch-neurologischer (Krankheitsdauer, EDSS, Verlaufsform nach Lublin & Reingold) Merkmale, bevor auf die Einflussfaktoren für das Auftreten eines Symptoms und dessen Therapie näher eingegangen wird. Die tabellarische bzw. grafische Darstellung der Stichprobenanalyse erfolgt zusammengefasst nach quantitativen bzw. qualitativen Merkmalen.

4.1 Stichprobe

Das mittlere Lebensalter der Probanden der Stichprobe betrug $45,3 \pm 11,8$ Jahre (Tab. 8). 204 Patienten waren 43 Jahre alt und stellten damit das häufigste Kollektiv dar (Ergebnis nicht dargestellt).

Tab. 8: Beschreibung der analysierten Gesamtpopulation anhand des Lebensalters und der Krankheitsdauer

Variable	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Lebensalter (Jahre)	45,3	11,8	11	90
KD (Jahre)	13,2	9,8	0*	61

KD = Krankheitsdauer, * Monatszahlen wurden nicht registriert

Innerhalb des Kollektivs waren deutlich mehr Frauen als Männer betroffen (Tab. 9). Das Geschlechtsverhältnis weiblich/männlich lag bei 2,4:1 (Ergebnis nicht dargestellt).

Auf Grund der primären Einschlusskriterien (Kapitel 3.1) konnten für die Variablen Familienstand nur 5041, für Berentung 4924 und für DMSG 4514 Datensätze betrachtet werden. Die übrigen Fälle beinhalteten keine Angaben und fielen somit aus der jeweiligen statistischen Analyse heraus.

In einer Partnerschaft lebten über 60% der vorhandenen Fälle (5041). Bei der Berentung lag eine geringe Ungleichverteilung zu Gunsten der nicht-berenteten Probanden innerhalb der auswertbaren Fälle vor (Tab. 9, S. 41).

Der Großteil der 4514 Patienten mit vorhandenen Daten war in keiner Selbsthilfegruppe des DMSG organisiert (Tab. 9). Mitglieder im DMSG waren $47,8 \pm 10,8$ Jahre alt und hatten eine mittlere Krankheitsdauer von $16,7 \pm 9,8$ Jahren. Nicht-Mitglieder im DMSG hatten ein durchschnittliches Lebensalter von $43,9 \pm 12,1$ Jahren und litten im Mittel $11,3 \pm 9,3$ Jahre an der MS (Ergebnisse nicht dargestellt).

Tab. 9: Soziodemografische Variablen und ihre Verteilung innerhalb der betrachteten Gesamtpopulation. Die prozentualen Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamthäufigkeit der jeweiligen Variable.

Soziodemografische Variablen	Kategorie	Patienten (n)	Prozent (%)
Geschlecht	männlich	1488	29,1
	weiblich	3625	70,9
Familienstand	allein lebend	1885	37,4
	Partnerschaft	3156	62,6
Berentung	nicht berentet	2837	57,6
	berentet	2087	42,4
DMSG	Mitglied	1699	37,6
	kein Mitglied	2815	62,4

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, n = Anzahl

Die mittlere Krankheitsdauer betrug $13,2 \pm 9,8$ Jahre (Tab. 8, S. 40). Es waren alle Stufen des EDSS vertreten. Der häufigste vertretene EDSS-Wert lag bei 4,0 (11,9%); der seltenste bei 10 (0,02%, Abb. 7). Der mittlere EDSS-Wert betrug $4,2 \pm 2,3$ (Median 4).

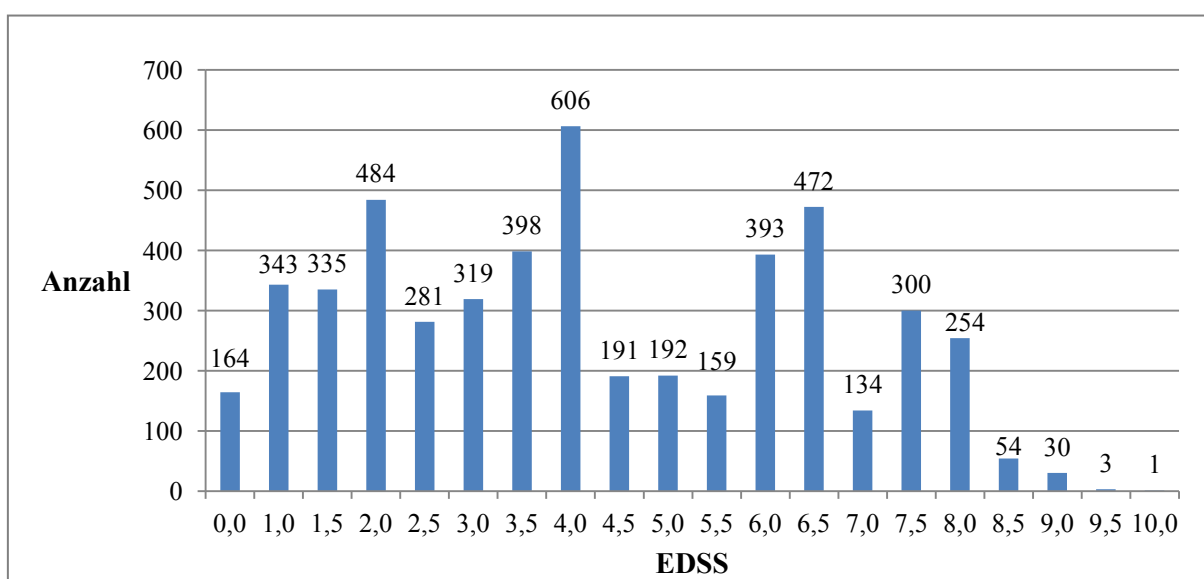


Abb. 7: EDSS-Verteilung in der untersuchten Gesamtpopulation

EDSS = Expanded Disability Status Scale

Einen schubförmigen Verlauf wiesen fast 50% der integrierten Fälle auf, womit diese Verlaufskategorie am häufigsten vertreten war. Einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf hatten über ein Drittel der Patienten. Lediglich 537 der 5000 Fälle wiesen einen primär chronisch-progredienten Krankheitsverlauf auf. Unter ein klinisch-isoliertes Syndrom bzw. eine nicht sicher zubestimmende Verlaufskategorie fielen weniger als 4% der Probanden. Zusätzlich ist die Altersstruktur sowie das Geschlechtsverhältnis innerhalb der einzelnen Verlaufsformen nach Lublin und Reingold in Tab. 10 ersichtlich. Die Geschlechterverteilung der einzelnen Krankheitsverlaufsformen ist in Abb. 8 grafisch dargestellt.

Tab. 10: Verlaufstypen nach Lublin und Reingold in der untersuchten Gesamtpopulation sowie Darstellung des Geschlechtsverhältnisses und des Lebensalters innerhalb der Verlaufsformen

Verlaufsform	Patienten (n)	Prozent (%)	w : m	Lebensalter (Jahre)	
				Mittelwert	Standardabweichung
CIS	100	2,0	3,2 : 1	37,7	10,5
RR	2443	47,8	3,1 : 1	40,0	10,0
SP	1857	36,3	2,1 : 1	50,3	10,3
PP	537	10,5	1,5 : 1	54,5	10,7
nsb	176	3,4	3 : 1	41,8	12,0

CIS = klinisch isoliertes Syndrom, n = Anzahl, nsb = Verlaufsform nicht sicher bestimmbar, PP = primär chronisch-progredienter Verlauf, RR = schubförmiger Verlauf, SP = sekundär chronisch-progredienter Verlauf, w:m = weiblich:männlich

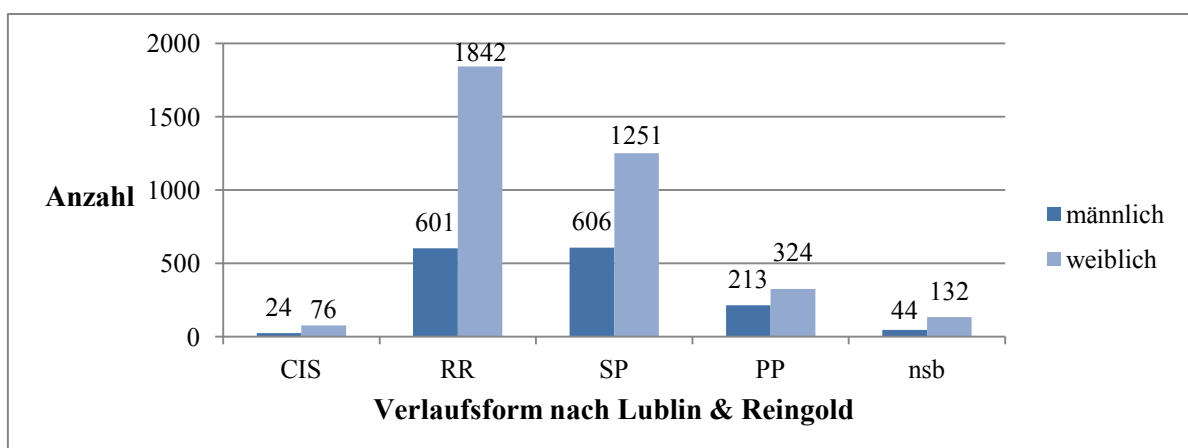


Abb. 8: Geschlechtsverteilung innerhalb der klinischen Verlaufsformen.

CIS = klinisch isoliertes Syndrom, nsb = Verlaufsform nicht sicher bestimmbar, PP = primär chronisch-progredienter Verlauf, RR = schubförmiger Verlauf, SP = sekundär chronisch-progredienter Verlauf

In der vorliegenden Untersuchung war Fatigue mit 2991 (58,5%) Betroffenen das häufigste Symptom, dicht gefolgt von Spastik und Miktionsstörungen. Das Mittelfeld prägten kognitive Störungen, Schmerz und Depression, die ebenfalls etwa gleich häufig bei etwa 30% auftraten. Am seltensten wurden epileptische Anfälle mit einer Häufigkeit von weniger als 3% registriert. Auffällig war, dass es kein Symptom gab, welches bei über 60% der Probanden nachgewiesen werden konnte. Die exakte Verteilung der Symptommanifestation ist in Abb. 9 dargestellt.

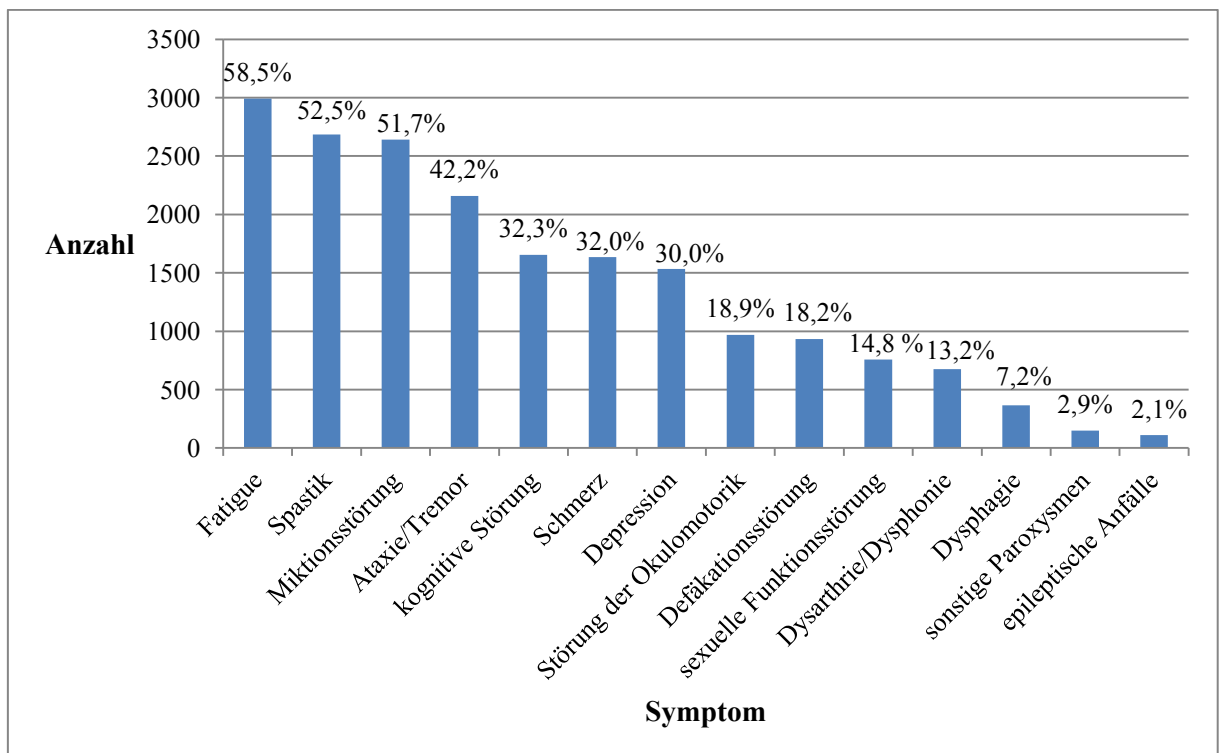


Abb. 9: Manifeste Symptome bei MS. Mehrfachnennungen verschiedener Symptome möglich. Gesamtanzahl der Fälle pro Symptom $n = 5113$, $n = \text{Anzahl}$.

Nachfolgend werden die Symptome nach quantitativer Häufigkeit im Datensatz repräsentiert.

Bei der Analyse der Therapiehäufigkeiten fiel auf, dass Spastik und Epilepsie am häufigsten therapiert wurden. Über zwei Drittel der Patienten, die unter diesen beiden Symptomen litten, wurden behandelt (Tab. 11). Am seltensten erfolgte, mit jeweils weniger als 20% behandelter Fälle, die Therapie kognitiver Störungen, Störungen der Okulomotorik sowie sexueller Funktionsstörungen (Tab. 11). Unter Betrachtung aller in Tab. 11 aufgeführten Symptome erhielten insgesamt 41,9% aller symptomatischen Patienten, die mindestens eines der Symptome aufweisen, eine Form der symptomatischen Therapie (Ergebnis nicht dargestellt).

Insgesamt fiel auf, dass bei den meisten Beschwerden keinerlei symptomatische Therapie erfolgte. Ausnahmen bildeten Spastik, Schmerz, Depression und epileptische Anfälle (Tab. 11). Unter den für diese Arbeit bedeutenden Symptomen (Kapitel 3.2) bildeten Fatigue, kognitive Störungen und sexuelle Funktionsstörungen mit etwa 80% nichttherapierter Fälle die am wenigsten therapierten Symptome.

Tab. 11: Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie in Abhängigkeit vom Symptom und deren Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtanzahl der symptomatischen Patienten. Mehrfachnennungen von Symptomen möglich.

Symptom	Symptom-manifestation (n)	Symptomatische Therapie			
		Ja		Nein	
		(n)	(%)	(n)	(%)
Fatigue	2991	711	23,8	2280	76,2
Spastik	2686	1841	68,5	845	31,5
Miktionsstörung	2641	1296	49,1	1345	50,9
Ataxie / Tremor	2159	947	43,9	1212	56,1
kognitive Störung	1653	318	19,2	1335	80,8
Schmerz	1635	992	60,7	643	39,3
Depression	1534	903	58,9	631	41,1
Störung der Okulomotorik	968	151	15,6	817	84,4
Defäkationsstörung	933	428	45,9	505	54,1
sexuelle Funktionsstörung	757	121	16,0	636	84,0
Dysarthrie / Dysphonie	675	149	22,1	526	77,9
Dysphagie	366	81	22,1	285	77,9
sonstige Paroxysmen	148	62	41,9	86	58,1
epileptische Anfälle	109	75	68,8	34	31,2

n = Anzahl

Die symptomatische Therapie wurde zur weiteren Analyse in die Unterpunkte (Synonym Subtypen) medikamentöse, nicht-medikamentöse und Kombinationstherapie aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Form unterteilt (Kapitel 3.1). Die Darstellung der Häufigkeiten und prozentualen Verteilungen bezogen auf die Anzahl der Patienten, die unter dem entsprechenden Symptom litten, ist aus Tab. 12 ersichtlich. Im Gegensatz dazu sind die Subtherapiehäufigkeiten in Tab. 13 bezogen auf den Anteil der therapierten Patienten aufgezeigt.

Bei der Mehrheit der Symptome (Fatigue, Spastik, Miktionsstörungen, Schmerz, Depressionen, Defäkationsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, sonstige Paroxysmen,

epileptische Anfälle) überwog die medikamentöse gegenüber der nicht-medikamentösen Therapie. Bei der Fatigue war dieser Unterschied lediglich minimal ausgeprägt (12,0% medikamentös, 11,3% nicht-medikamentös). Bei Ataxie/Tremor, kognitiven Störungen, Störungen der Okulomotorik, Dysarthrie/Dysphonie und Dysphagie war die nicht-medikamentöse Therapie stärker vertreten (Tab. 12, Tab. 13). Insgesamt bildete die Kombinationstherapie medikamentöse mit nicht-medikamentöser Therapie das seltenste therapeutische Konzept unabhängig vom betrachteten Symptom.

Tab. 12: Inanspruchnahme verschiedener symptomatischer Therapiekonzepte in Abhängigkeit der Symptome bezogen auf die Gesamtanzahl der symptomatischen Patienten. Mehrfachnennungen von Symptomen möglich. Die zu 100% fehlenden Prozentzahlen entsprechen den Patienten, die keinerlei symptomatische Therapie in Anspruch nehmen.

Symptom	Symptom-manifestation (n)	M		NM		M + NM	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Fatigue	2991	358	12,0	339	11,3	14	0,5
Spastik	2686	908	33,8	566	21,1	367	13,7
Miktionsstörung	2641	813	30,8	369	14,0	114	4,3
Ataxie / Tremor	2159	187	8,7	721	33,4	39	1,8
kognitive Störung	1653	90	5,4	216	13,1	12	0,7
Schmerz	1635	769	47,0	165	10,1	58	3,5
Depression	1534	748	48,8	129	8,4	26	1,7
Störung der Okulomotorik	968	73	7,5	78	8,1	0	0
Defäkationsstörung	933	283	30,3	130	13,9	15	1,6
sexuelle Funktionsstörung	757	76	10,0	36	4,8	9	1,2
Dysarthrie / Dysphonie	675	17	2,5	130	19,3	2	0,3
Dysphagie	366	9	2,5	71	19,4	1	0,3
sonstige Paroxysmen	148	46	31,1	11	7,4	5	3,4
epileptische Anfälle	109	71	65,1	3	2,8	1	0,9

M = medikamentöse Therapie, M + NM = Kombinierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie, NM = nicht-medikamentöse Therapie, n = Anzahl

Nach Summation aller Subtherapiehäufigkeiten fielen 55% der Therapien auf die reine medikamentöse Form, während etwa ein Drittel aller behandelten Symptome eine nicht-medikamentöse Therapie erhielten. Mit nur 8% war die Kombinationstherapie etwa siebenfach seltener als eine medikamentöse Therapie (Ergebnisse nicht dargestellt).

Tab. 13: Verteilung der medikamentösen und nicht-medikamentösen symptomatischen Therapie sowie der Kombinationstherapien bezogen auf die Gesamtanzahl der therapierten Patienten

Symptom	Therapie- häufigkeit (n)	M		NM		M + NM	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Fatigue	711	358	50,4	339	47,7	14	2,0
Spastik	1841	908	49,3	566	30,7	367	19,9
Miktionsstörung	1296	813	62,7	369	28,5	114	8,8
Ataxie / Tremor	947	187	19,7	721	76,1	39	4,1
kognitive Störung	318	90	28,3	216	67,9	12	3,8
Schmerz	992	769	77,5	165	16,6	58	5,8
Depression	903	748	82,8	129	14,3	26	2,9
Störung der Okulomotorik	151	73	48,3	78	51,7	0	0,0
Defäkationsstörung	428	283	66,1	130	30,4	15	3,5
sexuelle Funktionsstörung	121	76	62,8	36	29,8	9	7,4
Dysarthrie / Dysphonie	149	17	11,4	130	87,2	2	1,3
Dysphagie	81	9	11,1	71	87,7	1	1,2
sonstige Paroxysmen	62	46	74,2	11	17,7	5	8,1
epileptische Anfälle	75	71	94,7	3	4,0	1	1,3

M = medikamentöse Therapie, M + NM = Kombinierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie, NM = nicht-medikamentöse Therapie, n = Anzahl

4.2 Soziodemografische und klinisch-neurologische Variablen

In den folgenden Regressionsanalysen werden die Ergebnisse der regressiven Betrachtungen zur Klärung der Fragestellung, ob die epidemiologischen und klinisch-neurologischen Variablen eine Vorhersage für die Manifestation eines Symptoms bzw. die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapieform eines Individuums der untersuchten Population ermöglichen, näher erläutert. Vorhersagewert, Assoziation und Verknüpfung sowie eher und wahrscheinlicher werden synonym verwendet. Eine Betrachtung der Verlaufsformen nach Lublin und Reingold war mit diesem mathematischen Modell nicht möglich (Kapitel 3.1).

Es werden die fünf statistisch häufigsten Symptome der untersuchten Population, Fatigue, Spastik, Miktionsstörung, Ataxie/Tremor und kognitive Störung, die ebenfalls den fünf häufigsten in der Literatur entsprechen, sowie das Symptom sexuelle Funktionsstörungen weiter betrachtet. Die Ergebnisse werden in der Reihenfolge stärkster bzw. schwächster Vorhersagewert dargestellt. Die Gliederung der übrigen Variablen entspricht der Abfolge in den Regressionsformeln. Die Codierungen der einzelnen Parameter finden sich im Anhang (Tab. 51).

4.2.1 Symptommanifestation

Fatigue

Für die Fatigue war ersichtlich, dass die stärkste Verknüpfung die Mitgliedschaft im DMSG mit dem Auftreten der Symptomatik hatte. Mitglieder in einer Selbsthilfegruppe des DMSG hatten eher eine Fatigue. Die Krankheitsdauer bildete die Variable mit dem kleinsten Regressionsfaktor und damit der geringsten Assoziation. Dennoch war festzustellen, dass mit längerer Krankheitsdauer das Symptom eher in Erscheinung trat. Anhand der Koeffizienten aus Tab. 14 lässt sich für das Symptom folgende Gleichung erstellen:

$$\text{Fatigue} = - 0,089 \cdot \text{DMSG} + 0,044 \cdot \text{Geschlecht} + 0,016 \cdot \text{EDSS} + 0,002 \cdot \text{Krankheitsdauer} + 1,567$$

Tab. 14: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für das Symptom Fatigue

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,789	,026		69,317	,000
	DMSG	-,121	,015	-,119	-7,915	,000
2	Konstante	1,670	,033		50,544	,000
	DMSG	-,098	,016	-,096	-6,210	,000
	EDSS	,019	,003	,090	5,783	,000
3	Konstante	1,586	,045		35,465	,000
	DMSG	-,096	,016	-,094	-6,079	,000
	EDSS	,020	,003	,093	6,009	,000
	Geschlecht	,045	,016	,042	2,781	,005
4	Konstante	1,567	,045		34,500	,000
	DMSG	-,089	,016	-,088	-5,614	,000
	EDSS	,016	,004	,075	4,334	,000
	Geschlecht	,044	,016	,041	2,734	,006
	Krankheitsdauer	,002	,001	,040	2,290	,022

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Der zweitwichtigste Faktor war das Geschlecht der Patienten. Frauen hatten eher ein Risiko von Fatigue betroffen zu sein. Ein höherer EDSS war wahrscheinlicher mit einer Fatigue assoziiert. Familienstand, Berentung und das Lebensalter des Patienten waren in der Kohorte nicht mit dem Auftreten einer Fatigue verknüpft.

Die Berechnungstabellen für die ausgeschlossenen Variablen sowie das Bestimmtheitsmaß finden sich für das jeweilige Symptom im Anhang (Tab. 28 – 50)

Spastik

Für die Spastik bildete der EDSS die stärkste Assoziation mit dem Auftreten des Symptoms. Die geringste war durch die Variable Lebensalter zu verzeichnen. Je größer der EDSS war, desto wahrscheinlicher trat eine Spastik auf. Mit steigendem Lebensalter sowie bei Rentnern war eher eine Spastik zu verzeichnen. Ebenso verhielt es sich mit männlichen Probanden und Mitgliedern des DMSG. Ohne Vorhersagewert blieben Krankheitsdauer und Familienstand. Die Vorhersageformel für das Symptom Spastik lässt sich aus Tab. 15 ableiten.

$$\text{Spastik} = 0,108 \cdot \text{EDSS} + 0,1 \cdot \text{Berentung} - 0,056 \cdot \text{Geschlecht} - 0,052 \cdot \text{DMSG} + 0,002 \cdot \text{Lebensalter} - 0,865$$

Tab. 15: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für das Symptom Spastik

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	,985	,013		75,628	,000
	EDSS	,128	,003	,583	47,359	,000
2	Konstante	-1,340	,303		-4,420	,000
	EDSS	,113	,003	,515	34,113	,000
	Berentung	,117	,015	,116	7,679	,000
3	Konstante	-1,233	,304		-4,057	,000
	EDSS	,113	,003	,512	33,887	,000
	Berentung	,116	,015	,115	7,648	,000
	Geschlecht	-,053	,013	-,048	-3,956	,000
4	Konstante	-,979	,310		-3,161	,002
	EDSS	,111	,003	,503	32,998	,000
	Berentung	,109	,015	,108	7,112	,000
	Geschlecht	-,056	,013	-,051	-4,155	,000
	DMSG	-,053	,013	-,052	-4,084	,000
5	Konstante	-,865	,312		-2,776	,006
	EDSS	,108	,003	,490	30,967	,000
	Berentung	,100	,016	,099	6,411	,000
	Geschlecht	-,056	,013	-,051	-4,167	,000
	DMSG	-,052	,013	-,051	-3,998	,000
	Lebensalter	,002	,001	,040	2,885	,004

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Miktionsstörung

Die Berentung hatte die stärkste Verknüpfung, die geringste das Lebensalter, wobei ältere Patienten eher betroffen waren. Berentete Personen litten wahrscheinlicher an Miktionsstörungen. Je höher der EDSS desto wahrscheinlicher war das Symptom ausgeprägt. Ebenfalls war festzustellen, dass Patienten, die im DMSG organisiert waren, eher an dieser Symptomatik litten. Miktionsstörungen traten mit länger dauernder Krankheit wahrscheinlicher auf. Des Weiteren war auffällig, dass eine Partnerschaft und das Geschlecht

ohne Vorhersagewert auf die Symptomanifestation blieben. Für das Symptom Miktionsstörung lässt sich anhand von Tab. 16 diese Formel erstellen:

$$\text{Miktionsstörung} = 0,077 \cdot \text{Berentung} + 0,074 \cdot \text{EDSS} - 0,068 \cdot \text{DMSG} + 0,004 \cdot \text{Krankheitsdauer} + 0,002 \cdot \text{Lebensalter} - 0,385$$

Tab. 16: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für Miktionsstörungen

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,096	,014		76,874	,000
	EDSS	,101	,003	,459	34,047	,000
2	Konstante	1,067	,015		73,377	,000
	EDSS	,087	,003	,395	25,806	,000
	Krankheitsdauer	,007	,001	,130	8,508	,000
3	Konstante	-,711	,335		-2,122	,034
	EDSS	,077	,004	,350	20,095	,000
	Krankheitsdauer	,006	,001	,115	7,423	,000
	Berentung	,090	,017	,089	5,311	,000
4	Konstante	-,443	,340		-1,306	,192
	EDSS	,076	,004	,343	19,668	,000
	Krankheitsdauer	,005	,001	,104	6,669	,000
	Berentung	,082	,017	,082	4,876	,000
	DMSG	-,066	,014	-,064	-4,593	,000
5	Konstante	-,385	,340		-1,131	,258
	EDSS	,074	,004	,337	19,101	,000
	Krankheitsdauer	,004	,001	,086	4,968	,000
	Berentung	,077	,017	,076	4,496	,000
	DMSG	-,068	,014	-,066	-4,685	,000
	Lebensalter	,002	,001	,041	2,421	,016

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Ataxie/Tremor

Die Berentung zeigte die stärkste Assoziation mit dem Vorhandensein von Ataxie und Tremor. Bei berenteten Patienten in der Stichprobe trat das Symptom wahrscheinlicher auf. Den schwächsten Einfluss hatten das Lebensalter sowie die Krankheitsdauer. Jüngere Patienten litten eher an dieser Symptomatik. Es war festzustellen, dass bei längerer Krankheitsdauer die Symptome eher auftraten. Mit zunehmendem EDSS trat das Symptom wahrscheinlicher in Erscheinung. Mitglieder des DMSG sowie männliche Patienten waren eher von Ataxie und Tremor betroffen.

Des Weiteren fiel auf, dass eine Partnerschaft ohne Vorhersagewert auf das Auftreten von Ataxie/Tremor blieb. Die Formel ergibt sich aus Tab. 17.

$$\text{Ataxie/Tremor} = 0,119 \cdot \text{Berentung} + 0,051 \cdot \text{EDSS} - 0,042 \cdot \text{DMSG} - 0,034 \cdot \text{Geschlecht} \\ - 0,002 \cdot \text{Lebensalter} + 0,002 \cdot \text{Krankheitsdauer} - 1,018$$

Tab. 17: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für Ataxie/Tremor

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,136	,015		75,276	,000
	EDSS	,068	,003	,311	21,592	,000
2	Konstante	-1,268	,351		-3,607	,000
	EDSS	,052	,004	,240	13,567	,000
	Berentung	,121	,018	,121	6,845	,000
3	Konstante	-1,064	,358		-2,969	,003
	EDSS	,051	,004	,233	13,030	,000
	Berentung	,115	,018	,115	6,453	,000
	DMSG	-,044	,015	-,043	-2,887	,004
4	Konstante	-1,168	,361		-3,235	,001
	EDSS	,053	,004	,244	13,161	,000
	Berentung	,123	,018	,123	6,779	,000
	DMSG	-,045	,015	-,044	-2,957	,003
	Lebensalter	-,002	,001	-,037	-2,283	,022
5	Konstante	-1,094	,363		-3,018	,003
	EDSS	,053	,004	,242	13,011	,000
	Berentung	,122	,018	,122	6,745	,000
	DMSG	-,046	,015	-,046	-3,056	,002
	Lebensalter	-,002	,001	-,037	-2,277	,023
	Geschlecht	-,033	,016	-,030	-2,108	,035
6	Konstante	-1,018	,364		-2,796	,005
	EDSS	,051	,004	,233	12,249	,000
	Berentung	,119	,018	,119	6,535	,000
	DMSG	-,042	,015	-,041	-2,706	,007
	Lebensalter	-,002	,001	-,054	-2,966	,003
	Geschlecht	-,034	,016	-,031	-2,161	,031
	Krankheitsdauer	,002	,001	,039	2,108	,035

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Kognitive Störung

In der Formel für kognitive Funktionsstörungen, die sich aus Tab. 18 ableitet, war ersichtlich, dass die Berentung den stärksten Zusammenhang mit dem Vorhandensein des Symptoms bildete. In diesem Fall waren Rentner eher betroffen. Den schwächsten Effekt hatte der EDSS. Trotz allem hatten Patienten mit einem höheren EDSS-Wert wahrscheinlicher kognitive Einschränkungen. Mitglieder des DMSG waren eher von einer Form von Gedächtnisstörungen betroffen. In diesem Fall blieben der Familienstand, das Lebensalter, die Krankheitsdauer und das Geschlecht ohne Assoziation.

$$\text{Kognitive Störung} = 0,066 \cdot \text{Berentung} - 0,048 \cdot \text{DMSG} + 0,023 \cdot \text{EDSS} - 0,041$$

Tab. 18: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für kognitive Störungen

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,181	,015		79,432	,000
	EDSS	,034	,003	,167	11,158	,000
2	Konstante	-,263	,348		-,755	,450
	EDSS	,025	,004	,122	6,617	,000
	Berentung	,073	,017	,077	4,158	,000
3	Konstante	-,041	,354		-,116	,908
	EDSS	,023	,004	,114	6,106	,000
	Berentung	,066	,018	,070	3,751	,000
	DMSG	-,048	,015	-,049	-3,167	,002

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Sexuelle Funktionsstörung

Von sexuellen Funktionsstörungen waren Männer im Kollektiv eher betroffen. Beim Geschlecht handelte es sich in diesem Fall um den Faktor mit dem größten Regressionsfaktor. Es galt, dass mit steigendem EDSS die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Symptomatik zunahm, wobei es sich beim EDSS um den Faktor mit dem geringsten Vorhersagewert handelte. Der Beziehungsstatus hatte eine Assoziation mit der Symptommanifestation. Patienten die in einer Partnerschaft lebten litten eher an sexuellen

Funktionsstörungen. Rentner waren wahrscheinlicher von diesem Symptom betroffen. Anders verhielt es sich mit dem Lebensalter der Patienten, der Krankheitsdauer sowie der Mitgliedschaft im DMSG, die für die Ausprägung sexueller Funktionsstörungen keine Vorhersage erlaubten. Die nachfolgend abgebildete Formel resultiert aus Tab. 19 und dient der Berechnung der Tendenz des Auftretens sexueller Funktionsstörungen.

$$\text{Sexuelle Funktionsstörung} = -0,146 \cdot \text{Geschlecht} + 0,049 \cdot \text{Familienstand} + 0,033 \cdot \text{Berentung} + 0,017 \cdot \text{EDSS} - 0,359$$

Tab. 19: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für sexuelle Funktionsstörungen

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,416	,021		68,425	,000
	Geschlecht	-,155	,012	-,197	-13,226	,000
2	Konstante	1,309	,023		55,762	,000
	Geschlecht	-,146	,012	-,186	-12,583	,000
	EDSS	,022	,002	,138	9,330	,000
3	Konstante	,289	,226		1,281	,200
	Geschlecht	-,146	,012	-,185	-12,575	,000
	EDSS	,021	,002	,135	9,189	,000
	Familienstand	,049	,011	,067	4,543	,000
4	Konstante	-,359	,342		-1,050	,294
	Geschlecht	-,146	,012	-,185	-12,555	,000
	EDSS	,017	,003	,109	5,989	,000
	Familienstand	,049	,011	,066	4,501	,000
	Berentung	,033	,013	,046	2,519	,012

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

4.2.2 Symptomatische Therapie

Fatigue

Der Berentungsstatus stellte mit der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie die einzige Assoziation her. Rentner erhielten eher eine Therapie als nicht berentete Personen. Alle übrigen Variablen blieben ohne Vorhersagewert. Die Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer Fatiguetherapie leitet sich aus Tab. 20 ab.

$$\text{Fatigue Therapie dual} = 0,058 \cdot \text{Berentung} + 0,05$$

Tab. 20: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Fatigue

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	,050	,341		,148	,883
	Berentung	,058	,017	,068	3,470	,001

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, T = T-Wert

Spastik

Die Berentung stellte die wichtigste Verknüpfung mit der symptomatischen Therapie der Spastik her. Aus der Vorhersageformel, die sich aus den Koeffizienten in Tab. 21 ergibt, ist ersichtlich, dass berentete Probanden eher eine Therapie erhielten als solche die keinen Rentnerstatus hatten. Als zweite Variable war der EDSS zu identifizieren. Mit steigendem EDSS war es wahrscheinlicher eine symptomatische Therapie zu erhalten.

Das Geschlecht, das Lebensalter, die Mitgliedschaft im DMSG, die Krankheitsdauer und der Familienstand hatten keinen Vorhersagewert für das Vorhandensein einer Behandlung dieses Symptoms.

$$\text{Spastik Therapie dual} = 0,061 \cdot \text{Berentung} + 0,046 \cdot \text{EDSS} + 0,17$$

Tab. 21: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Spastik

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,399	,028	50,316	,000
	EDSS	,053	,005	11,132	,000
2	Konstante	,170	,437	,390	,696
	EDSS	,046	,005	8,605	,000
	Berentung	,061	,022	2,819	,005

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Miktionsstörung

Für die symptomatische Therapie vorhandener Miktionsstörungen lässt sich aus der Vorhersageformel sowie aus Tab. 22 ablesen, dass die Mitgliedschaft im DMSG, der EDSS, und die Krankheitsdauer Faktoren waren, die eine Assoziation mit der symptomatischen Therapie von Miktionsstörungen herstellten.

Die Mitgliedschaft im DMSG stellte den stärksten Vorhersagefaktor dar. Mitglieder einer Organisation des DMSG erhielten eher eine Therapie. Mit zunehmender Zeit der Erkrankung war es wahrscheinlicher eine Therapie zu erhalten, wobei es sich bei der Krankheitsdauer um die schwächste Verknüpfung handelte. Je höher der EDSS, desto eher wurde eine symptomatische Therapie der Miktionsstörungen durchgeführt.

Das Geschlecht, das Lebensalter, der Berentungsstatus sowie der Familienstand spielten keine Rolle zur Vorhersage des Vorhandenseins einer symptomatischen Therapie.

$$\text{Miktionsstörung Therapie dual} = - 0,074 \cdot \text{DMSG} + 0,064 \cdot \text{EDSS} + 0,003 \cdot \text{Krankheitsdauer} + 1,218$$

Tab. 22: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Miktionsstörungen

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,111	,027	40,935	,000
	EDSS	,073	,005	15,137	,000
2	Konstante	1,256	,045	28,226	,000
	EDSS	,070	,005	14,259	,000
	DMSG	-,083	,020	-4,097	,000
3	Konstante	1,218	,046	26,372	,000
	EDSS	,064	,005	12,247	,000
	DMSG	-,074	,020	-3,614	,000
	Krankheitsdauer	,003	,001	3,054	,002

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Ataxie/Tremor

Im Falle der symptomatischen Therapie von Ataxie und Tremor konnte nur eine Verknüpfung hergestellt werden. Lediglich der Berentungsstatus hatte eine Bedeutung für die Vorhersage der Therapie, wie in der Formel sowie Tab. 23 dargestellt ist. Rentner beanspruchten eher eine Behandlung. Alle übrigen Variablen blieben ohne Vorhersagewert in der gegenwärtig untersuchten Stichprobe.

$$\text{Ataxie/Tremor Therapie dual} = 0,073 \cdot \text{Berentung} - 0,074$$

Tab. 23: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Ataxie und Tremor

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	-,074	,481		-,154	,878
	Berentung	,073	,023	,073	3,137	,002

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, T = T-Wert

Kognitive Störung

Für die Analyse war keine schrittweise Regression möglich. Zur Darstellung der Signifikanzen wurden alle unabhängigen Variablen in einem Schritt eingeschlossen. Dabei fiel bei allen unabhängigen Variablen keine Signifikanz auf (Tab. 24). Es konnte für das Vorhandensein einer Therapie von Gedächtnisstörungen keine signifikante Assoziation mit einer der ausgewählten Variablen konstatiert werden. Es existiert keine Vorhersageformel für diese symptomorientierte Therapie.

Tab. 24: Darstellung des Signifikanzniveaus mit Hilfe multipler linearer Regression (Methode Einschluss) auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie von kognitiven Störungen. Schrittweise Regressionsanalyse nicht möglich.

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	,331	,662		,500	,617
	Lebensalter	,001	,001	,019	,576	,565
	Geschlecht	,012	,023	,014	,518	,604
	EDSS	,001	,006	,007	,215	,830
	DMSG	,007	,021	,008	,310	,757
	Krankheitsdauer	,000	,001	,006	,174	,862
	Familienstand	,030	,021	,038	1,421	,155
	Berentung	,008	,024	,010	,308	,758

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Sexuelle Funktionsstörung

Für die Therapie sexueller Funktionsstörungen spielte nur das Geschlecht eine Rolle. Männer erhielten eher eine symptomatische Behandlung. Das Lebensalter, die Mitgliedschaft im DMSG, der EDSS, die Krankheitsdauer, der Familienstand und der Berentungsstatus waren nicht von Bedeutung zur Vorhersage, ob eine Behandlung erfolgte. Die nachfolgende Formel leitet sich aus Tab. 25 ab.

$$\text{Sexuelle Funktionsstörung Therapie dual} = -0,142 \cdot \text{Geschlecht} + 1,377$$

Tab. 25: Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei sexuellen Funktionsstörungen

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	Konstante	1,377	,045		30,846	,000
	Geschlecht	-,142	,028	-,193	-5,034	,000

B = Regressionskoeffizient, Beta = Betakoeffizient, T = T-Wert

4.2.3 Integrative Ergebnisanalyse

Insgesamt war auffällig, dass der EDSS eine Assoziation mit jedem Symptom zeigte. Bei der Inanspruchnahme einer Form von symptomatischer MS-Therapie war der Berentungsstand die Variable, die am häufigsten eine Art von Einfluss ausübte (Tab. 26, Tab. 27).

Der Familienstand hatte sowohl für die Vorhersage des Auftretens von Symptomen als auch für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie die geringste Bedeutung. Genauso selten nahm das Lebensalter Einfluss auf die symptomorientierte Behandlung (Tab. 26, Tab. 27).

Die stärkste Abhängigkeit im Sinne der Wichtigkeit der Variable war sowohl für die Symptome als auch für die Therapien durch das Geschlecht bei sexuellen Funktionsstörungen, die zweitstärkste war durch Berentung bei der Symptomatik Ataxie und Tremor gegeben (Ergebnisse nicht dargestellt).

Tab. 26: Übersicht der Einflussfaktoren sowie der Richtung der Abhängigkeit auf die Symptommanifestation innerhalb des untersuchten Kollektivs. Die Tabelle ist vertikal zu lesen.

Beispiel: Bei hohem EDSS-Wert tritt die Fatigue eher auf bzw. bei niedrigem EDSS-Wert tritt die Fatigue eher nicht auf.

Symptom	EDSS	KD	Lebensalter	Familienstand	Berentung	DMSG	Geschlecht
Fatigue	↓ < ↑	↓ < ↑	-	-	-	Mg > kMg	m < w
Spastik	↓ < ↑	-	↓ < ↑	-	b > nb	Mg > kMg	m > w
Miktionsstörung	↓ < ↑	↓ < ↑	↓ < ↑	-	b > nb	Mg > kMg	-
Ataxie/Tremor	↓ < ↑	↓ < ↑	↓ > ↑	-	b > nb	Mg > kMg	m > w
Kognitive Störung	↓ < ↑	-	-	-	b > nb	Mg > kMg	-
Sexuelle Funktionsstörung	↓ < ↑	-	-	P > al	b > nb	-	m > w

al = allein lebend, b = berentet, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, KD = Krankheitsdauer, kMg = kein Mitglied, m = männlich, Mg = Mitglied, nb = nicht berentet, P = Partnerschaft, w = weiblich, ↓ = niedriger Wert, ↑ = hoher Wert, - = kein signifikanter Einfluss

Tab. 27: Übersicht der Einflussfaktoren sowie der Richtung der Abhängigkeit auf die symptomorientierte Therapie innerhalb des untersuchten Kollektivs. Die Tabelle ist vertikal zu lesen.

Beispiel: Bei niedrigem EDSS-Wert wird eine Spastik eher nicht therapiert bzw. bei hohem EDSS-Wert wird die Spastik eher behandelt.

Therapie	EDSS	KD	Lebensalter	Familienstand	Berentung	DMSG	Geschlecht
Fatigue	-	-	-	-	b > nb	-	-
Spastik	↓ < ↑	-	-	-	b > nb	-	-
Miktionsstörung	↓ < ↑	↓ < ↑	-	-	-	Mg > kMg	-
Ataxie/Tremor	-	-	-	-	b > nb	-	-
Kognitive Störung	-	-	-	-	-	-	-
Sexuelle Funktionsstörung	-	-	-	-	-	-	m > w

b = berentet, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, KD = Krankheitsdauer, kMg = kein Mitglied, m = männlich, Mg = Mitglied, nb = nicht berentet, w = weiblich, ↓ = niedriger Wert, ↑ = hoher Wert, - = kein signifikanter Einfluss

Die insgesamt gesehen zweithäufigste Verknüpfung mit dem Auftreten der Symptome stellten Berentung und die Mitgliedschaft im DMSG her. Der EDSS war die zweithäufigste Variable für die Vorhersage der symptomatischen Therapie. Auffällig war, dass kein Symptom oder keine Therapie existierte, die mit sämtlichen festgelegten soziodemografischen und klinisch-neurologischen Variablen assoziiert waren. Die meisten Einflussfaktoren konnten mit sechs Stück für Ataxie und Tremor konstatiert werden (Tab. 26, Tab. 27).

Es galt, dass berentete Personen das Symptom wahrscheinlicher aufwiesen und eine Therapie erhielten, wenn die Variable Berentung Einfluss nahm. Die Mitgliedschaft im DMSG war für die Therapie nur selten ein Einflussfaktor. Dennoch war festzustellen, dass Mitglieder des DMSG eher unter den Symptomen litten bzw. eine Therapie in Anspruch nahmen. Insgesamt gab es weniger Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer symptomorientierten Behandlung als auf die Manifestation der Symptomatik (Tab. 26, Tab. 27).

5. Diskussion

Mit der vorliegenden Dissertation wurden erstmals die Symptommanifestation und die Inanspruchnahme einer symptomorientierten Therapie auf der Basis des Registerdatensatzes der DMSG sowie potentielle Faktoren, die diese beeinflussen, untersucht. Neben der Evaluierung soziodemografischer Variablen standen zusätzlich klinisch-neurologische bzw. krankheitsspezifische Faktoren im Vordergrund.

Bei den genutzten Daten des Registers der DMSG handelt es sich um multizentrisch (103 Zentren im Oktober 2008) erhobene Daten aus sämtlichen Versorgungsstrukturen (ambulant, akut stationär, Rehabilitationseinrichtungen), welche prospektiv durch Ärzte beteiligter Zentren erhoben werden (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2008, Stuke et al. 2009). Es wird dabei eine einheitliche Datendokumentation anhand klarer Parameter sowie eine vierteljährliche Qualitätskontrolle und eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt. Es erfolgt ein Einschluss aller Patienten unabhängig von Lebensalter oder Geschlecht (Flachenecker et al. 2008), die freiwillig zustimmen, sich im DMSG-Register registrieren zu lassen. Der Datenerhebung liegt eine standardisierte Grundlage zu Grunde. Der Sinn des DMSG-Registers ist es, Daten zu Versorgungsaspekten zu gewinnen (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2008).

Zur besseren Vergleichbarkeit bezieht sich die Diskussion der soziodemografischen und neurologischen Ergebnisse vorrangig auf Querschnittsstudien.

5.1 Vergleichende Betrachtung soziodemografischer und klinisch-neurologischer Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der aktuell untersuchten Probanden lag bei $45,3 \pm 11,8$ Jahren. In Studien war dieses 41,9 – 52,6 Jahre (Kobelt et al. 2001, Kobelt 2006, Ahlgren et al. 2011), womit sich eine Übereinstimmung zeigte.

In der momentan untersuchten Stichprobe von 5113 Patienten waren Frauen etwa 2,4 x häufiger von einer MS betroffen als Männer, womit die Ergebnisse mit denen bisheriger Studien mit einer Angabe eines etwa zwei- dreifach höheren Frauenanteils übereinstimmten (Koch-Henriksen & Sorensen 2010, Baumstarck et al. 2013).

Mit 62,6% Patienten, die im verwendeten Datensatz in einer Partnerschaft lebten, war der Anteil kaum geringer als in einer deutschen sowie einer amerikanischen Studie mit 67,2 -

69,5% (Kobelt et al. 2001, Salter et al. 2013). In einer iranischen Studie waren 62% der Patienten Single (Sahebalzamani et al. 2012).

Die Unterschiede zwischen vorliegender Analyse und der deutschen bzw. amerikanischen sowie der iranischen Studie bzw. den Studien untereinander können durch das Studiendesign und den –aufbau bedingt sein. Kobelt und Kollegen führten eine Querschnittsuntersuchung, die nur Patienten in spezialisierten neurologischen Abteilungen aus sechs Zentren erfasste, durch. Eingeschlossen wurden die 200 letzten Patienten die innerhalb der vorangegangenen zwei Jahre Kontakt zum Zentrum hatten und innerhalb des letzten Jahres nicht an einer klinischen Studie teilnahmen. Die Daten wurden 2001 in Deutschland durch Fragebögen direkt vom Patienten erhoben. Der Zweck der deutschen Studie war es, durch MS-verursachte Kosten zu untersuchen (Kobelt et al. 2001).

Die iranische Studie bezog in die Untersuchung lediglich 50 Patienten mit einem Lebensalter zwischen 20 – 50 Jahren, die nicht randomisiert aus der iranischen MS-Gesellschaft selektiert wurden, ein. Ziel war es die Lebensqualität durch Selbstpflegetraining zu erfassen (Sahebalzamani et al. 2012).

Auf die Gewinnung der „*NARCOMS*“-Registerdaten wurde bereits eingegangen (Kapitel 1. 2). In der amerikanischen Studie sollte diesmal die Lebensqualität durch Sehstörungen an 9107 teilnehmenden Patienten erfasst werden (Salter et al. 2013).

In Zusammenschau der Studiendesigns und –inhalte ist zu bemerken, dass von Kobelt und Kollegen ebenfalls eine Querschnittserhebung durchgeführt wurde, aber nur Patienten in spezialisierten neurologischen Abteilungen (Kobelt et al. 2001) im Gegensatz zur multizentrischen Erhebung verschiedener Versorgungsstrukturen der DMSG integriert wurden (Flachenecker et al. 2005, Stuke et al. 2009). Außerdem differiert die Art und Weise der Erhebung zwischen Kobelt und Kollegen, den „*NARCOMS*“-Registerdaten und den Daten des DMSG. In den erstgenannten Studien wurden Fragebögen bzw. Umfragen direkt vom Patienten ausgefüllt (Kobelt et al. 2001, Salter et al. 2013). Bei den DMSG-Daten hingegen erfolgte eine Erhebung durch Ärzte beteiligter Zentren (Flachenecker et al. 2008). Zusätzlich hatten die Studien eine abweichende Zielstellung als die DMSG-Registerdaten (Kobelt et al. 2001, Flachenecker et al. 2008, Sahebalzamani et al. 2012, Salter et al. 2013).

Außerdem sollte bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden, dass es eine gegenwärtig immer weiter verbreitete Lebenseinstellung des Single-Daseins gibt, was für 2011 in einer deutschen Erhebung belegt werden konnte (Krentz 2012).

Der Anteil der berenteten Personen mit 42,4% in den analysierten Fällen und 32,9 – 61,7% in vorangegangenen Studien (Kobelt et al. 2001, Kobelt 2006, Tinghög et al. 2013) unterschied sich hingegen nicht.

Am ehesten ist die Variation zwischen belgischer Studie und gegenwärtig untersuchter Population dadurch bedingt, dass in der vorliegenden Stichprobe Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits- und Altersrente zusammengefasst wurden und bei Kobelt die vorzeitige Berentung erfasst wurde (Kobelt 2006). Die Gewinnung der Registerdaten wurde bereits eruiert (S. 62). In Belgien sind nur vier Zentren, davon ein Universitätsklinikum, ein allgemeines Krankenhaus und zwei MS-Zentren, integriert worden (Kobelt 2006). Die Daten wurden 2006 in Belgien ebenfalls wie 2001 in Deutschland durch Fragebögen direkt vom Patienten erhoben mit dem Ziel durch die MS-verursachte Kosten zu erfassen (Kobelt et al. 2001, Kobelt 2006). Auf den Aufbau der deutschen Studien von 2001 wurde bereits eingegangen (S. 63).

Im Hinblick auf die schwedische Studie ist zu beachten, dass in dieser Erhebung neben der vollen Erwerbsunfähigkeitsrente zusätzlich die Teilerwerbsunfähigkeit mit einbezogen wurde (Tinghög et al. 2013). Aus drei schwedischen Registern wurden alle Daten, die 2005 in Schweden lebende Menschen im Alter von 16 – 64 Jahren erfassten, genutzt. Es wurden davon insgesamt 9721 MS-Patienten identifiziert. Zusätzlich gab es eine passende Kontrollgruppe (Tinghög et al. 2013).

Die Unterschiede zwischen den Studien und dem dargestellten Untersuchungskollektiv können somit durch das Studiendesign und das -ziel bedingt sein. In Deutschland und Belgien handelte es sich zwar um multizentrische Studien, jedoch mit deutlich weniger integrierten Zentren als im DMSG (Kobelt et al. 2001, Kobelt 2006, Stuke et al. 2009). Des Weiteren wichen die Erhebungsinstrumente voneinander ab (Flachenecker et al. 2005, Kobelt et al. 2001, Kobelt 2006, Flachenecker et al. 2008, Tinghög et al. 2013).

Mit $13,2 \pm 9,8$ Jahren lag die Krankheitsdauer des gegenwärtig untersuchten Patientenkollektivs innerhalb der Angaben vorangegangener Studien mit $12,6 \pm 10,0$ Jahren (Houzen et al. 2008) bzw. $14,8 \pm 9,3$ Jahren (Salter et al. 2013). Der mediane EDSS-Wert betrug in der gegenwärtigen Untersuchung 4,0. Dies deckte sich ebenfalls mit den vormaligen Studien von Kobelt und Kollegen sowie Kobelt (Kobelt et al. 2006, Kobelt 2006).

Etwa die Hälfte (47,8%) der momentan untersuchten Probanden litten unter einer RRMS. Damit entsprachen die Ergebnisse denen vorheriger Studien, in denen die Häufigkeit mit 39,7

– 76% angegeben wurde (Dahl et al. 2004, Kobelt et al. 2006, Houzen et al. 2008, Risberg et al. 2011, Moghtaderi et al. 2013). In der gegenwärtig vorgenommenen Analyse wiesen 36,3% der untersuchten Fälle eine SPMS auf. Damit war die SPMS häufiger als in vorangegangenen Daten mit 20 – 28,4% (Dahl et al. 2004, Houzen et al. 2008, Moghtaderi et al. 2013). Für die untersuchte Gesamtpopulation bestätigte sich mit 10,5%, dass 4 – 16,8% der Patienten an einer primär chronisch-progredienten MS leiden (Dahl et al. 2004, Houzen et al. 2008, Risberg et al. 2011, Moghtaderi et al. 2013).

Der Häufigkeitsunterschied hinsichtlich der RRMS in den vorangegangenen Arbeiten könnte sich neben abweichenden Studiengrößen durch einen differenten ursprünglichen Zweck der verwendeten Daten erklären. In der Studie von Kobelt und Mitarbeitern sollte vorzugsweise eine Kostenkalkulation erfolgen, weshalb es wichtiger war, ausreichende Patientenzahlen aller Schweregrade zu erfassen, als eine Stichprobe, die exakt die geschätzten Prävalenzen der einzelnen Verlaufsformen darstellt (Kobelt et al. 2006). Die übrigen Studien dienten der Prävalenz bzw. Inzidenzberechnung. Außerdem waren bis auf die Untersuchungen von Kobelt und Mitarbeitern alle Arbeiten auf einen kleineren geografischen Umkreis beschränkt (Dahl et al. 2004, Kobelt et al. 2006, Houzen et al. 2008, Risberg et al. 2011, Moghtaderi et al. 2013). Ebenso kann eine unterschiedliche Datenerhebung eine Rolle spielen. Bei Kobelt und Kollegen wurde diese direkt vom Patienten in Form von Fragebögen erhoben und es waren sechs Zentren sowie eine Datenbank beteiligt (Kobelt et al. 2006). Dahl und Mitarbeiter erhoben ihre Daten durch eine neurologische Konsultation (Dahl et al. 2004). Bei Risberg und Kollegen wurden bereits vorhandene Patientendaten ausgewertet (Risberg et al. 2011). Moghtaderi und Mitarbeiter führten eine Querschnittsstudie an MS-Patienten zwischen 16 – 50 Jahren durch (Moghtaderi et al. 2013).

Dass die sekundär chronisch-progrediente MS in der aktuell betrachteten Gesamtpopulation häufiger war, liegt am ehesten daran, dass das gegenwärtig untersuchte Kollektiv deutlich größer war und einen großen geografischen Einzugsbereich hatte sowie deutlich mehr Zentren zur Datenerhebung beteiligt waren (Flachenecker et al. 2005, Stuke et al. 2009). Lediglich 47 Patienten wurden in der japanischen Erhebung (Houzen et al. 2008), 208 bzw. 340 in den norwegischen Studien (Dahl et al. 2004, Risberg et al. 2011) und 206 in der iranischen Analyse (Moghtaderi et al. 2013) untersucht. Außerdem unterschied sich der Beobachtungszeitraum. In den untersuchten Registerdaten waren alle Patienten, die bis zum 24.10.2008 seit Einführung des Deutschen Multiplen Sklerose Registers 2001 (Flachenecker et al. 2008) registriert wurden, enthalten. Von Dahl und Mitarbeitern wurden hingegen alle Patienten mit einem Krankheitsbeginn von 1974 – 2000 in der analysierten Region

eingeschlossen (Dahl et al. 2004). Houzen und Kollegen analysierten Erstdiagnosen einer MS über 5 Jahre (Houzen et al. 2008). In der Studie von Risberg und Mitarbeitern wurden alle neuen MS-Erkrankten zwischen 1989 – 2001 eingeschlossen (Risberg et al. 2011). Die bereits beschriebenen abweichenden methodischen Aspekte spielen sicherlich zusätzlich eine Rolle. Sowohl bei Moghtaderi und Kollegen als auch bei den DMSG-Registerdaten handelt es sich um Querschnittserhebungen (Flachenecker et al. 2008, Moghtaderi et al. 2013).

Innerhalb der Stichprobe war das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei der primär chronisch-progredienten Verlaufsform zwar geringer als in Bezug auf die Gesamthäufigkeit, aber immer noch zugunsten der Frauen verschoben (weiblich : männlich = 1,5 : 1). Bei der PPMS sind Männer normalerweise etwa gleich häufig betroffen wie Frauen (Thompson et al. 1997). Cottrell und Kollegen zeigten in ihrer Untersuchung ein Geschlechtsverhältnis weiblich : männlich von 1,4 : 1. Da die Daten bereits 1999 erhoben wurden (Cottrell et al. 1999), ist es möglich, dass das insgesamt steigende Geschlechtsverhältnis (Koch-Henriksen & Sorensen 2010) nicht erfasst wurde. Bei der SPMS war das Verhältnis im Datensatz weiblich : männlich = 2,1 : 1, was sich ebenfalls in der Fachliteratur widerspiegelt (Ebers 2005). Vom schubförmigen Verlauf war das weibliche Geschlecht in der untersuchten Population etwa dreimal häufiger betroffen als das männliche, was ebenfalls in anderen Untersuchungen konstatiert wurde (Ramagopalan et al. 2010).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass keine groben Unterschiede zwischen dem gegenwärtig untersuchten Patientenkollektiv bezüglich soziodemografischer Variablen wie Lebensalter, Geschlecht, Partnerschaft, Berentung sowie klinisch-neurologischer Größen, wie Krankheitsdauer, EDSS oder Verlaufsform nach Lublin und Reingold und der nationalen sowie internationalen Querschnittsdatenlage existieren.

5.2 Symptommanifestation und ihre Therapien

Die nachfolgende Diskussion der Symptome und Therapien erfolgt nach Häufigkeit im untersuchten Kollektiv. Für die Häufigkeitsangaben der symptomorientierten Therapie, bezogen auf das kontemporäre Kollektiv, beinhalten die zu 100% fehlenden Prozente eine Kombinationsbehandlung. Zunächst wird zur besseren Vergleichbarkeit mit dem vorliegenden Patientenkollektiv nur auf Publikationen bis 2008 eingegangen. Wird jedes Symptom für sich besprochen, werden auch neuere Publikationen hinzugezogen, wodurch sich das Ranking verändern kann.

Innerhalb der Stichprobe war Fatigue das häufigste Symptom, dicht gefolgt von der Spastik sowie Störungen der Miktion. Dieses Ranking stimmt mit den Angaben aus anderen Studien überein (Tab. 2, Kapitel 1.1.3, Goodin 1999, Iriarte et al. 2000, DasGupta & Fowler 2003, Lerdal et al. 2003, Hemmett et al. 2004, Rizzo et al. 2004, Minden et al. 2006).

In der durchgeführten Untersuchung waren kognitive Störungen seltener als Ataxie und Tremor vertreten, womit es bezüglich der Rangfolge dieser Symptome eine Diskrepanz zwischen Stichprobe und Studien gab (Tab. 2, Kapitel 1.1.3, Rao et al. 1991, Alusi et al. 2001, DeSousa et al. 2002, Pittock et al. 2004, Minden et al. 2006).

In den Studien wurde jeweils ein deutlich kleineres Kollektiv von Patienten beobachtet (Rao et al. 1991, Alusi et al. 2001, Pittock et al. 2004, Minden et al. 2006), wodurch die Abweichung bedingt sein kann. Zusätzlich sollte in den drei erstgenannten Studien lediglich die Erhebung eines Symptoms fokussiert werden (Rao et al. 1991, Alusi et al. 2001, Pittock et al. 2004). Die unterschiedliche Datenerhebung kann ursächlich für die Unterschiede im Symptomranking sein. So wurden von Alusi und Kollegen die Patienten randomisiert aus einem regionalen Register ausgewählt sowie eine Anamnese und neurologische Untersuchung durchgeführt (Alusi et al. 2001). Von Pittock und Mitarbeitern wurden die Patienten per Computer in Olmsted County über den „*centralized diagnostic index*“ (Pittock et al. 2004) ausfindig gemacht und eine selbsteinschätzende Befragung und Untersuchung durchgeführt (Pittock et al. 2004). Rao und Kollegen führten eine randomisierte Fall-Kontrollstudie mit verschiedenen definierten kognitiven Testverfahren durch (Rao et al. 1991). Minden und Kollegen selektierten kürzlich diagnostizierte MS-Patienten aus der „*National Multiple Sclerosis Society mailing lists*“ (Minden et al. 2006) in Form einer Stichprobe und ergänzten diese mit Hilfe einer systematischen nationalen Suche. Es wurde eine Längsschnittstudie, um demografische und klinische Charakteristika der MS zu erfassen, durchgeführt (Minden et al. 2006). Die Gewinnung der Registerdaten wurde bereits ausführlich erörtert (S. 62). Im Gegensatz zur Studie von Rao und Kollegen zu kognitiven Störungen, die u.a. einen Mini-Mental-Test durchführten (Rao et al. 1991), existiert für die Erhebung der Registerdaten kein vorgeschriebenes diagnostisches Instrument. Somit könnten kognitive Störungen im Kollektiv unterrepräsentiert sein.

In der durchgeführten Häufigkeitsbetrachtung waren sexuelle Dysfunktionen mit nur 14,8% vertreten. Die Prävalenz wird mit etwa 60,7 – 80,4% betroffener Patienten angegeben (Zorzon et al. 1999, Zorzon et al. 2001, Demirkiran et al. 2006, Çelik et al. 2013). Einerseits könnte

sich dieser Unterschied durch das Studiendesign, andererseits durch mangelnde anamnestische Erwähnung erklären.

Die Studien untersuchten deutlich kleinere Kollektive mit einer spezifischen Zielstellung bezüglich Sexualität (Zorzon et al. 1999, Zorzon et al. 2001, Demirkiran et al. 2006, Çelik et al. 2013). Außerdem zeigten die Kohorten weitere Inhomogenitäten. Bei Demirkiran und Mitarbeitern waren alle Patienten heterosexuell und verheiratet (Demirkiran et al. 2006). Im Gegensatz dazu, lebten nur 62,6% der Patienten in der durchgeführten Analyse in einer Partnerschaft. Patienten, welche Therapien erhielten, die sexuelle Funktionsstörungen auslösen können, oder endokrinologische, gynäkologische, urologische oder psychische Erkrankungen aufweisen, wurden aus den Untersuchungen von Demirkiran und Mitarbeitern ausgeschlossen (Demirkiran et al. 2006). Die drei anderen genannten Studien schlossen im Gegensatz zur Untersuchungskohorte Patienten mit einem EDSS > 8 sowie einem Lebensalter < 18 oder > 60 aus (Zorzon et al. 1999, Zorzon et al. 2001, Çelik et al. 2013). Außerdem waren bei Zorzon und Kollegen weitere Ausschlusskriterien Erkrankungen, die zu sexuellen Dysfunktionen führen können, Schubereignis im vorangegangenen Monat sowie antidepressive oder kortikosteroidale Therapien innerhalb des letzten Monats (Zorzon et al. 1999, Zorzon et al. 2001). Bei Çelik wurden zudem Patienten ausgeschlossen, die eine Behandlung sexueller Störungen erhielten (Çelik et al. 2013).

Das Studiendesign wich ebenfalls ab, so führten Zorzon und Mitarbeiter eine Fall-Kontrollstudie mittels strukturiertem Interview und klinisch-neurologischer Untersuchung durch (Zorzon et al. 1999, Zorzon et al. 2001). Çelik und Kollegen erhoben eine selbsteinschätzende fragebogenbasierte Studie mittels „*Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19*“ sowie „*Arizona sexual experiences scale*“. Zudem wurde eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt (Çelik et al. 2013). Demirkiran und Mitarbeiter führten ein strukturiertes Interview durch. Zusätzlich wurde der „*Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19*“ durch den Patienten selbst ausgefüllt. Ebenfalls erhielten alle Patienten eine klinisch-neurologische Untersuchung (Demirkiran et al. 2006). Die Erhebung der Registerdaten wurde bereits ausführlich beschrieben (S. 62).

In der Studie von Çelik und Mitarbeitern hielt sich das Geschlechtsverhältnis die Waage (Çelik et al. 2013). In den anderen drei Studien waren deutlich mehr Frauen als Männer beteiligt (Zorzon et al. 1999, Zorzon et al. 2001, Demirkiran et al. 2006). Dies entspricht der Verteilung im gegenwärtig untersuchten Patientenkollektiv. Das mittlere Lebensalter in den genannten Studien betrug 31,6 – 40,5 Jahre (Zorzon et al. 1999, Demirkiran et al. 2006, Çelik et al. 2013) und lag damit unterhalb dessen der momentan untersuchten MS-Patienten.

Im Wesentlichen liegen die Abweichungen zwischen Studien und aktuell analysierter Kohorte sowohl im Studienziel als auch –design und der abweichenden Patientenkohorte.

Auf Grund differierenden Leidensdrucks (Müller 2011) im Vergleich zu anderen Symptomen könnte es zu einer mangelnden Erwähnung in der anamnestischen Befragung kommen. Dies könnte eventuell ein weiterer Grund für die abweichenden Häufigkeitsangaben sein. Das Ansprechen sexueller Defizite wird häufig tabuisiert (Müller 2011).

Der Aspekt des Verschweigens sexueller Funktionsstörungen wird bei Studien zu sexuellen Funktionsstörungen vermutlich keine relevante Rolle spielen.

Fatigue

Eine Fatigue kam im momentan analysierten Kollektiv bei 58,5% der Patienten vor, womit die Häufigkeit denen vorangegangener Studien mit 58,1 – 96% entspricht (Iriarte et al. 2000, Lerdal et al. 2003, Hemmett et al. 2004, Minden et al. 2006, Nagaraj et al. 2013). Auffällig dabei war, dass die Häufigkeit insgesamt uneinheitlich wiedergegeben wurde, was vermutlich bedeutet, dass innerhalb verschiedener untersuchter Patientenkollektive die Symptommanifestation starken Schwankungen unterlag. Eine mögliche Ursache ist hierbei erneut im Studienkollektiv, -ziel und –design zu sehen. Die Studie von Minden und Kollegen sowie von Hemmett und Mitarbeitern untersuchten ein Patientenkollektiv mit der Fragestellung nach Lebensqualität oder generellen Aspekten der MS, wie demografische Variablen und Krankheitsverlauf (Hemmett et al. 2004, Minden et al. 2006). Wohingegen sich in den übrigen Studien von Iriarte und Mitarbeitern sowie Lerdal und Kollegen und Nagaraj und Mitarbeitern die Zielstellung mit dem Symptom Fatigue befasste (Iriarte et al. 2000, Lerdal et al. 2003, Nagaraj et al. 2013). Die von Iriarte und Kollegen sowie von Nagaraj und Mitarbeitern untersuchten Patienten waren im Mittel jünger als in den übrigen Studien ($36,2 \pm 11,1$ Jahre, Iriarte et al. 2000, $30,1 \pm 9,1$ Jahre, Nagaraj et al. 2013 vs. $51,9 \pm 11,9$ Jahre, Hemmett et al. 2004, $50,7 \pm 10,6$ Jahre, Minden et al. 2006). Bei Nagaraj und Kollegen wiesen die Patienten eine Krankheitsdauer von $4,9 \pm 4,4$ Jahre (Nagaraj et al. 2013), bei Iriarte und Mitarbeitern sowie Hemmett und Kollegen als auch bei Minden und Mitarbeitern hingegen eine längere Krankheitsdauer bzw. Zeitspanne seit Diagnosestellung auf (Iriarte et al. 2000, Hemmett et al. 2004, Minden et al. 2006).

Bei Hemmett und Mitarbeitern wurde eine postalische Umfrage mit zwei Stufen durchgeführt (Hemmett et al. 2004). Minden und Kollegen führten eine Längsschnittstudie durch (Minden et al. 2006). Von Lerdal und Mitarbeitern wurde ein gemailter Fragebogen zur Auswertung herangezogen. Außerdem wurden einige Daten, wie das Lebensalter, aus dem in der Studie

genutzten Register herausgefiltert (Lerdal et al. 2003). Nagaraj und Kollegen führten eine prospektive Beobachtungsstudie durch (Nagaraj et al. 2013).

Im aktuell untersuchten Patientenkollektiv erhielten nur etwa 23,8% der Probanden, die an einer Fatigue litten, eine symptomatische Therapie, wobei sich 11,3% auf die nicht-medikamentöse und 12,0% auf die medikamentöse Form aufteilten. Rund Dreiviertel der Patienten in der gegenwärtigen Untersuchung erhielten keinerlei symptomatische Therapie. In der britischen Studie von Mills & Young erhielten 81% der Patienten keine Therapie der Fatigue und etwa 18% eine medikamentöse Therapie (Mills & Young 2011), womit dies den vorliegenden Ergebnissen ähnelt. Bei einer Erhebung in Italien erhielten nur 3% der Patienten eine symptomatische medikamentöse Therapie der Fatigue (Brichetto et al. 2003). In einer amerikanischen Studie erhielten über 95% der Patienten eine symptomatische Therapie der Fatigue, dabei nahmen 27% an einem Übungsprogramm teil, 33% erhielten eine physikalische oder Beschäftigungstherapie. 47,2% der Fatiguepatienten, die zusätzlich eine kausalerorientierte Therapie durchführten, sowie 26,9% der Betroffenen, die keine immunmodulatorische Therapie erhielten, bekamen eine medikamentöse Therapie der Fatigue (Hadjimichael et al. 2008).

Die Ursachen für die abweichende Therapiehäufigkeit sind sicher vielschichtig. Zum einen wurde von Hadjimichael und Kollegen eine deutliche größere Gruppe von Patienten betrachtet. Zusätzlich wurde das benutzte Datenupdate des „*NARCOMS*“-Registers mit einem speziellen Abschnitt über Fatigue versehen (Hadjimichael et al. 2008). Die Studie von Brichetto und Kollegen untersuchte ein kleineres Patientenkollektiv in einem umschriebenen geografischen Gebiet in Italien. Erfasst wurde nur die symptomatische medikamentöse Therapie und ein strukturiertes Interview durchgeführt (Brichetto et al. 2003). Somit zeigen sich deutliche Abweichungen in der Zielstellung der Studien und der Erhebung zu den genutzten Daten des DMSG (s.o.).

Zum anderen existiert ein Off-label-use z.B. bezüglich Amantadin und Modafenil. Zusätzlich sind einige Arzneimittel wie 4-Aminopyridin nicht verfügbar (Henze et al. 2004). Allerdings ist in den USA ebenfalls bisher kein Arzneimittel für die symptomatische Therapie der Fatigue zugelassen (Hadjimichael et al. 2008).

Obwohl die Fatigue von vielen Patienten als eines der am meisten beeinträchtigenden Symptome empfunden wird (Fisk et al. 1994), erhielten insgesamt nur wenige Patienten der gegenwärtigen Untersuchung eine symptomatische Therapie des Symptoms. Eine weitere mögliche Begründung für die vorhandene Untertherapie des Symptoms könnte die geringe

oder unbefriedigende Wirksamkeit der vorhandenen medikamentösen Therapieformen, z. B. bei Modafinil sein (Stankoff et al. 2005, Braley & Chervin 2010, DGN-Leitlinien 2012a). Zusätzlich könnte ein Therapieabbruch bedingt durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen insbesondere bei Pemolin ursächlich sein (Weinshenker et al. 1992).

Spastik

Dass eine Spastik bei 70,2 – 84% der Erkrankten auftritt (Goodin et al. 1999, Hemmett et al. 2004, Rizzo et al. 2004) konnte für die untersuchte Population mit 52,5% Betroffener nicht bestätigt werden. Hierfür sind wahrscheinlich verschiedene Faktoren ursächlich. Die Studien wurden außerhalb Deutschlands durchgeführt (Goodin 1999, Hemmett et al. 2004, Rizzo et al. 2004), weshalb die Ergebnisse möglicherweise nur teilweise vergleichbar sind. Zusätzlich wurden im Vergleich ein kleineres Kollektiv von Hemmett und Kollegen und von Goodin sowie ein deutlich größeres von Rizzo und Mitarbeitern betrachtet (Goodin 1999, Hemmett et al. 2004, Rizzo et al. 2004).

Die Population von Rizzo und Kollegen unterschied sich bezüglich des Anteils an Frauen nicht von den untersuchten Patienten des gegenwärtigen Kollektivs (insgesamt 72% Frauen, Rizzo et al. 2004, gegenüber 71% im Kollektiv dieser Arbeit). Auf Grund der Datenstruktur war bei Rizzo und Kollegen in einer Subanalyse folgender Aspekt sichtbar. Bei keiner und leichter Spastik war der Anteil an Frauen am stärksten. Bei Zunahme der Spastikintensität nahm der Frauenanteil kontinuierlich ab (80,7% von 3198 mit keiner Spastik, 73,5% von 10248 mit minimaler - milder Spastik, 69,0% von 3494 mit moderater Spastik, 62,7 von 3440 mit schwerer – maximaler Spastik, Rizzo et al. 2004). Auf Grund fehlender Quelldaten war diese Subanalyse bei uns nicht möglich. Die mittlere Krankheitsdauer in der zweiten Umfrage von Hemmett und Mitarbeitern betrug $13 \pm 10,1$ Jahre und das mittlere Lebensalter $51,9 \pm 11,9$ Jahre (Hemmett et al. 2004). Die Patienten der aktuell analysierten Population waren im Mittel jünger bei übereinstimmender Krankheitsdauer. Bei Goodin waren die Patienten im Mittel älter und hatten eine längere Krankheitsdauer (Goodin 1999) als im untersuchten Kollektiv.

Die Datenerhebung unterschied sich deutlich. So wurden von Rizzo und Mitarbeitern der „NARCOMS“-Register genutzt (Rizzo et al. 2004), auf den bereits ausführlich eingegangen wurde (Kapitel 1.2). Von Hemmett und Kollegen wurde eine postalische Umfrage (Hemmett et al. 2004) und von Goodin ein per E-Mail versandter Fragebogen genutzt und zusätzlich ein Umwandlungsprogramm zur Bestimmung einiger Scores, wie des EDSS (Goodin 1999). Die Erhebung der DMSG-Daten wurde bereits ausführlich beschrieben (S. 62). Eine

Vergleichbarkeit der Studienkollektive und der Population der vorliegenden Arbeit ist somit wahrscheinlich nur teilweise gegeben.

Bei den kontemporär betrachteten MS-Patienten erhielten über 68% der symptomatischen Patienten eine Form der antispastischen Therapie, wobei bei den behandelten Teilnehmern des Kollektivs ein deutliches Überwiegen der medikamentösen Form mit 49,3% gegenüber der nicht-medikamentösen Form mit 30,7% zu verzeichnen war. 50,6% der therapierten Patienten der momentan untersuchten Population erhielten eine leitliniengerechte Therapie (nicht-medikamentös oder Kombinationstherapie aus nicht-medikamentöser und medikamentöser Form, Kapitel 1.1.3; Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014).

Henze und Mitarbeiter berichteten, dass 55% der Spastikpatienten zum Zeitpunkt der Studie eine medikamentöse Therapie erhielten (Henze et al. 2013). In einer amerikanischen Studie nutzten über 50% der Patienten eine physikalische Therapie oder Dehnungsübungen um ihre Spastik zu verbessern (Rizzo et al. 2004).

Die Resultate bezüglich der Inanspruchnahme einer medikamentösen Therapie zwischen untersuchtem Kollektiv und MOVE-1-Studie ähneln sich. Die Studie beinhaltete allerdings eine deutlich geringere Patientenanzahl, erhob z.T. retrospektive Daten und nutzte sowohl eine Befragung des Patienten als auch der behandelnden Ärzte zur Auswertung (Henze et al. 2013). Der Frauenanteil in der Studie von Henze und Kollegen war um 6% geringer, der Anteil an PPMS identisch, an RRMS nahezu identisch und an SPMS um 8% höher als in der gegenwärtig betrachteten Population (Henze et al. 2013). Das mittlere Lebensalter war in der vorliegenden Arbeit um 3 Jahre ($45,3 \pm 11,8$ Jahre) geringer als in der MOVE-1-Studie ($48,6 \pm 9,6$ Jahre, Henze et al. 2013). Es könnte dabei eine Rolle spielen, dass in der Erhebung von Henze und Kollegen Patienten unter 18 Jahren ausgeschlossen wurden (Henze et al. 2013). Es handelte sich sowohl bei der MOVE-1-Studie als auch bei den DMSG-Registerdaten um eine multizentrische Erhebung (Flachenecker et al. 2005, Henze et al. 2013). Zusammenfassend ist von einem bezüglich soziodemografisch und krankheitsspezifischen Daten vergleichbarem Kollektiv auszugehen. Die Vergleichbarkeit zwischen aktuell untersuchtem Kollektiv und der Erhebung von Rizzo und Kollegen wurde bereits diskutiert (s. o.).

Die deutliche Abweichung bezüglich des Vorhandenseins einer nicht-medikamentösen Therapie zwischen untersuchten Probanden und den Daten des „NARCOMS“-Registers begründet sich am ehesten dadurch, dass von Rizzo und Kollegen ein deutlich größeres Kollektiv mit Hilfe von direkt vom Patienten erhobenen Daten untersucht wurde (Rizzo et al.

2004). Andererseits handelt es sich sowohl bei Rizzo und Mitarbeitern als auch im hiesigen Kollektiv um Querschnittsdaten (Rizzo et al. 2004, Flachenecker et al. 2005)

Außerdem fokussierten sowohl die MOVE-1-Studie als auch die Untersuchungen von Rizzo und Kollegen inhaltlich, im Gegensatz zum DMSG-Register, das Symptom Spastik (Rizzo et al. 2004, Henze et al. 2013). Die Entstehung der DMSG-Register-Daten wurde auf S. 62, die Daten von Rizzo und Kollegen auf S. 71 erläutert.

Eine mögliche Ursache für die geringe Inanspruchnahme der medikamentösen Therapie der gegenwärtig untersuchten Patienten könnte sein, dass diese Behandlung häufig eine individuelle Dosistitration für maximale Effekte erfordert und eine regelmäßige Kontrolle der therapeutischen Wirksamkeit nötig macht (DGN-Leitlinien 2012a), was konsekutiv zu verminderter Adhärenz der Betroffenen führen könnte.

Außerdem sollte bedacht werden, dass eine Spastik nur therapiert werden muss, wenn sie mit der Funktionalität interferiert (Giovannelli et al. 2007) und einen stabilisierenden Effekt haben kann und so eine Muskelschwäche z. T. ausgleicht (Henze et al. 2006, Correia de Sa et al. 2011).

Miktionsstörung

Mit 51,7% Patienten, die in der momentanen Erhebung an Miktionsstörungen litten, war dieser Anteil übereinstimmend mit dem vorangegangener Studien, in denen die Häufigkeit mit 44,8 - 85% angegeben wurde (DasGupta & Fowler 2003, Minden et al. 2006, Murphy et al. 2012, Preziosi et al. 2013).

Die große Variation der Häufigkeitsangaben in der Fachliteratur ist am ehesten in differierenden Studiendesign und –kollektiven zu suchen. Bei Murphy und Kollegen wurden 143 weibliche Patientinnen in einer fragebogenbasierten Studie untersucht um die Prävalenz der Stressinkontinenz bei Frauen mit MS zu eruieren. Unter den Patientinnen litten insgesamt 44,8% an einer gemischten Inkontinenz, 55,9% an einer Stressinkontinenz und 70,6% an einer Dranginkontinenz (Murphy et al. 2012). Die Erhebung von Minden und Kollegen wurde bereits erörtert (s. o.). Preziosi und Mitarbeiter untersuchten 71 MS-Patienten mit bestehenden Darmfunktionsstörungen (Preziosi et al. 2013).

Das mittlere Lebensalter variierte zwischen den Studien ebenfalls. So wiesen die Patienten bei Murphy und Mitarbeitern ein mittleres Lebensalter von 45,8 Jahren (Murphy et al. 2012) und bei Minden und Kollegen von $50,7 \pm 10,6$ Jahren auf (Minden et al. 2006). Das mittlere Lebensalter bei Preziosi und Mitarbeitern lag bei 43 ± 9 Jahren und war damit niedriger (Preziosi et al. 2013). Die mittlere Krankheitsdauer betrug 12,4 Jahre in der Studie von

Murphy und Mitarbeitern (Murphy et al. 2012), bei Preziosi und Kollegen 78 ± 43 Monate und die mittlere Zeit seit Diagnosestellung $13,0 \pm 9,3$ Jahre bei Minden und Kollegen (Minden et al. 2006).

In Zusammenschau aller Aspekte ist von differierenden Populationen der Studien und eines ebenfalls verschiedenen Studienaufbaus auszugehen, womit sich die Vergleichbarkeit einschränkt.

Im aktuell untersuchten Kollektiv erhielten 14,0% der betroffenen Patienten eine nicht-medikamentöse Therapie und 30,8% eine medikamentöse Therapie der Miktionsstörungen. Bei Murphy und Mitarbeitern erhielten 35 von 117 symptomatischen Frauen eine medikamentöse Therapie (Murphy et al. 2012). Allerdings sind die Ergebnisse nur teilweise vergleichbar, da bei Murphy und Mitarbeitern ein deutlich kleineres Patientenkollektiv, das nur aus Frauen bestand, untersucht wurde (Murphy et al. 2012) und in der vorliegenden Dissertation keine geschlechtsspezifische Therapiehäufigkeit ermittelt worden ist.

In einer Studie, welche die Blasenüberaktivität von Frauen mittleren Alters untersucht, zeigte sich, dass 88% der symptomatischen Frauen eine nicht-medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Befragung erhielten oder vorher erhalten haben (Muller et al. 2010). Allerdings sind diese Daten nur teilweise vergleichbar, da es sich zwar um eine deskriptive Querschnittsstudie handelt, aber lediglich Frauen zwischen 40 – 65 Jahren eingeschlossen wurden (Muller et al. 2010). Außerdem bezog sich diese Studie auf die überaktive Blase in der weiblichen amerikanischen Bevölkerung (Muller et al. 2010) unabhängig von Multipler Sklerose.

Insgesamt stellt die Detrusorhyperaktivität die häufigste Miktionsstörung dar (Nakipoglu et al. 2009). Die verfügbaren Anticholinergika weisen gute therapeutische Effekte auf (Chancellor et al. 2006). Im Datensatz erfolgte keine Subklassifizierung der Miktionsstörungen, sodass an dieser Stelle nur gemutmaßt werden kann, ob eventuell ein Überwiegen der Detrusorüberaktivität gegenüber anderen Miktionsstörungen vorlag und somit die medikamentöse Therapie relativ überrepräsentiert war. Eventuell könnte der Prozentsatz der Patienten, die eine reine nicht-medikamentöse Therapie erhielten, dadurch beeinflusst worden sein, dass insbesondere Beckenbodengymnastik bei Patienten, die keine Komplikationen durch die Miktionsstörungen aufweisen, eingesetzt werden (Henze et al. 2006). Im Datensatz des DMSG wurden etwaige Komplikationen durch Miktionsstörungen nicht vermerkt, sodass es hier zu einer Verfälschung des zu erwartenden Ergebnisses gekommen sein könnte. Ein weiterer Grund ist eventuell, dass die Ergebnisse der

therapeutischen Intervention nicht immer befriedigend sind (McClurg et al. 2004, Muller 2010) und dass insbesondere durch die verwendeten Anticholinergika die Schweißproduktion beeinträchtigt wird, wodurch sich die Körpertemperatur erhöhen kann und dadurch eine Verschlechterung der initialen Symptomatik auftreten kann (Schapiro 2009).

Ataxie und Tremor

Unter Ataxie oder Tremor litten 42,2% der momentan untersuchten Probanden, womit sich die 25 – 58% Häufigkeit vorangegangener Untersuchungen bestätigte (Alusi et al. 2001, Pittock et al. 2004, Minden et al. 2006).

Über die Hälfte der gegenwärtig untersuchten Patienten erhielten keine Therapie von Ataxie und Tremor. In der Subgruppe der therapierten Patienten bekamen 76,1% eine nicht-medikamentöse Behandlung der Symptome.

Für die Ataxie ist keine befriedigende medikamentöse Therapie verfügbar (Mills et al. 2007). Zur medikamentösen Therapie des Tremors stehen nur wenige Präparate mit limitierter Wirksamkeit zur Verfügung (Labiano-Fontcuberta & Benito-León 2012), wodurch mutmaßlich der geringe Prozentsatz (19,7%) an therapierten Patienten in der gegenwärtig untersuchten Population die eine medikamentöse Therapie erhalten, bedingt ist. Zusätzlich sind die Medikamente primär für eine andere Indikation zugelassen, sodass es sich um einen off-label-use handelt (Flabeau et al. 2010). Bisher sind keine systematischen Untersuchungen zur Therapiehäufigkeit von Ataxie und Tremor bei MS zugänglich.

Kognitive Störung

Die Häufigkeit kognitiver Störungen lag mit 32,3% in der Untersuchungsgruppe unterhalb des Bereiches von früheren Studien mit 37- 78% (Rao et al. 1991, DeSousa et al. 2002, Minden et al. 2006, Baumstarck-Barrau et al. 2011).

Einerseits wurde in den Studien ein deutlich kleineres Kollektiv von Patienten beobachtet (Rao et al. 1991, Minden et al. 2006, Baumstarck-Barrau et al. 2011), wodurch diese Abweichung bedingt sein kann. Außerdem standen bei Rao und Mitarbeitern die Erhebung des Symptoms kognitive Störungen (Rao et al. 1991) und bei Baumstarck-Barrau und Kollegen der Einfluss kognitiver Störungen auf die Lebensqualität (Baumstarck-Barrau et al. 2011) im Vordergrund. Andererseits kommen Unterschiede im Studiendesign und -population als Ursache für die abweichende Symptommhäufigkeit in Betracht. Von Rao und Mitarbeitern

wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt (Rao et al. 1991). Das Studiendesign von Rao sowie Minden und Kollegen wurde bereits ausführlich erörtert (s. o.).

Baumstarck-Barrau und Kollegen hingegen ermittelten ihre Ergebnisse in einer Querschnittsstudie mit Hilfe einer kognitiven Testbatterie, dem „*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*“ (Baumstarck-Barrau et al. 2011). Die Erfassung der DMSG-Register-Daten wurde ebenfalls ausführlich beschrieben (S. 62).

Das mittlere Lebensalter stimmte mit $45,05 \pm 10,8$ Jahren (Baumstarck-Barrau et al. 2011) bzw. $45,7 \pm 11,3$ Jahren (Rao et al. 1991) exakt mit der ermittelten in der vorliegenden Promotion überein. Die von Minden und Kollegen untersuchten Patienten waren im Durchschnitt 5 Jahre älter (Minden et al. 2006) als in den vorgenannten Studien (Rao et al. 1991, Baumstarck-Barrau et al. 2011) und dem kontemporär dargestellten Kollektiv. Mit 9,86 Jahren medianer Krankheitsdauer (Baumstarck-Barrau et al. 2011) war diese um etwa 3,5 Jahre geringer als die durchschnittliche bei den aktuell untersuchten MS-Patienten. Bei Rao und Kollegen betrug die durchschnittliche Zeit seit Diagnosestellung $9,5 \pm 9,0$ Jahre (Rao et al. 1991) und war damit ebenfalls geringer.

61/124 Patienten litten bei Baumstarck und Kollegen unter einer SPMS, 36/124 unter einer RRMS, 20/124 an einer PPMS und 7/124 an einem klinisch isolierten Syndrom (Baumstarck-Barrau et al. 2011), womit sich Abweichung zum derzeit untersuchten Kollektiv zeigten (Kapitel 4.1). Bei Rao und Mitarbeitern litten 39/100 Patienten unter einer RRMS (Rao et al. 1991). Diese Zahl war um fast 9% geringer als im aktuell analysierten Patientenkollektiv.

Im Kollektiv von Minden und Kollegen litten 57,9% der Patienten unter einer RRMS, 24,9% unter einer SPMS, 12,6% unter einer PPMS und 4,5% unter einer progressiven Form mit Schüben (Minden et al. 2006). Erneut zeigen sich deutliche Abweichungen von der Verlaufsformverteilung der gegenwärtig erhobenen Untersuchung. Die letztgenannte Verlaufskategorie wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Es ergibt sich in Zusammenschau der Aspekte eine Vergleichbarkeit zwischen Studien und aktueller Population bezüglich soziodemografischer Aspekte, nicht aber bezüglich der Verlaufsformverteilung sowie des Studiendesigns.

Nur 19,2% der kognitiv beeinträchtigten aktuell untersuchten MS-Patienten erhielten eine störungsspezifische Behandlung, davon fielen über zwei Drittel auf die nicht-medikamentöse Behandlung und 28,3% auf die medikamentöse Therapie der kognitiven Störungen ab.

Bisher existieren weder optimale nicht-pharmakologische Herangehensweisen (Oken et al. 2004, Jongen et al. 2012) noch eine medikamentöse Behandlung (Krupp et al. 2011, Jongen et

al. 2012, Patti 2012, Mäurer et al. 2013). Der Anteil der Patienten, die im untersuchten DMSG-Register-Datensatz eine medikamentöse Therapie erhielten, erklärt sich möglicherweise durch ältere Empfehlungen mit einer Wirksamkeit von Donezepil (Greene et al. 2000), da die Daten bereits 2008 erhoben worden sind.

In neueren Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass eine immunmodulatorische Therapie der MS das Fortschreiten kognitiver Störungen aufhalten kann (Patti et al. 2010, Iaffaldano et al. 2012). Unter anderem untersuchten Patti und Mitarbeiter diesbezüglich einen dosisabhängigen Effekt von Interferon beta-1a und stellten fest, dass das Fortschreiten kognitiver Störungen bei höherer Dosierung über drei Jahre aufgehalten werden konnte (Patti et al. 2010). Natalizumab konnte bei RRMS die Häufigkeit von kognitiven Störungen vermindern (Iaffaldano et al. 2012). Allerdings kann es bei wiederholter kognitiver Testung zu einem Lerneffekt kommen (Bartels et al. 2010).

Ein Vergleich der Therapiehäufigkeiten war auf Grund fehlender bzw. nicht zugänglicher systematischer Studiendaten nicht möglich.

Sexuelle Funktionsstörung

Die Häufigkeit sexueller Funktionsstörungen im Vergleich zu Studien wurde bereits eingehend diskutiert (S. 67 f.).

In der gegenwärtig analysierten Patientengruppe erhielten 84% keine symptomatische Therapie sexueller Funktionsstörungen. Bei 4,8% wurde eine nicht-medikamentöse Behandlung durchgeführt und bei 10,0% der symptomatischen Probanden erfolgte eine medikamentöse Therapie.

Orasanu und Mitarbeiter berichteten, dass über 24% ihrer Patienten eine nicht-medikamentöse Therapie sowie 14,8% eine medikamentöse Therapie sexueller Funktionsstörungen in Anspruch nahmen. Bei Orasanu und Kollegen erhielten insgesamt 40,5% eine Therapie sexueller Funktionsstörung, bei wenigstens einem vorhandenen schweren Symptom (Orasanu et al. 2013).

Die Häufigkeitsunterschiede bezüglich Therapieinanspruchnahme und Therapieform begründen sich am ehesten durch einen differenten Zweck der Daten, die Datenerhebung sowie die Population. Mit einem mittleren Lebensalter von $38,4 \pm 9,6$ Jahre waren die von Orasanu und Mitarbeitern untersuchten Patienten (Orasanu et al. 2013) deutlich jünger als die im hier vorliegenden Patientenkollektiv. Außerdem waren 6% mehr weibliche Patienten bei Orasanu und Kollegen eingeschlossen (Orasanu et al. 2013). Orasanu und Mitarbeiter führten eine fragebogenbasierte E-Mail-Umfrage bei einem deutlich größeren Patientenkollektiv mit

dem Ziel der Prävalenzerfassung sexueller Dysfunktionen bei MS-Kranken und deren Einfluss auf die Sexualität und die sexuelle Befriedigung als auch auf genutzte therapeutische Optionen, auf Basis des „*NARCOMS*“-Registers durch (Orasanu et al. 2013). Somit ist die Vergleichbarkeit der Erhebungen eingeschränkt. Auf die Erhebung der DMSG-Register-Daten sowie die untersuchte Population wurde bereits eingegangen (Kapitel 4.1, Kapitel 5). Obwohl für sexuelle Funktionsstörungen immer mehr therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, nehmen viele Patienten keine Behandlung dieser Störung wahr (Orasanu et al. 2013), womit sich höchstwahrscheinlich der hohe Anteil von rund 84% der Probanden erklärt, die im Kollektiv nicht behandelt wurden.

Schmerz

Bei den momentan untersuchten Patienten litten 32,0% unter Schmerzen, womit dies der in der Literatur angegebenen Häufigkeit von 28 – 68,7% entspricht. (Kalia & O'Connor 2005, Noseworthy et al. 2006, Ehde et al. 2006, Minden et al. 2006, Foley et al. 2013). Wobei gerade bezüglich einer angegebenen Schmerzsymptomatik bedacht werden muss, dass Schmerz ein subjektives Empfinden wiedergibt (Auvrey et al. 2010) und damit hypothetisch interindividuell eine große Variation existiert, wodurch sich wohlmöglich auch die breite Spannweite der Häufigkeit erklärt. Kalia & O'Connor untersuchten chronischen Schmerz (Kalia & O'Connor 2005), Ehde und Mitarbeiter aktuelle Schmerzen bzw. Schmerzen in den letzten drei Monaten (Ehde et al. 2006) und Minden und Kollegen Schmerzen und andere unangenehme Empfindungen (Minden et al. 2006). In der Arbeit von Foley und Mitarbeitern wurde die zusammengefasste Schmerzhäufigkeit mit 62,8% angegeben, wobei u.a. Kopfschmerzen, neuropathischer Schmerz und Rückenschmerz zusätzlich subklassifiziert wurden (Foley et al. 2013). Die hohe Variabilität spiegelt auch die unterschiedlichen Kriterien, die für die Definition der einzelnen Schmerzkategorien, u.a. neuropathisch und nozizeptiv, benutzt wurden (Truini et al. 2013), wider.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung der 992 momentan untersuchten und therapierten Patienten erfolgte in 16,6% der Fälle. Eine medikamentöse Intervention wurde 77,5% der therapierten Probanden zu Teil. Dennoch erhielten fast 40% der analysierten symptomatischen Patienten keine Schmerztherapie.

Eine kanadische Studie erbrachte, dass 41% der Patienten eine nicht-medikamentöse Schmerztherapie und 80% eine medikamentöse Behandlung in Anspruch nehmen (Piwko et al. 2007). Archibald und Kollegen stellten fest, dass 29 von 45 der Probanden eine

medikamentöse Therapie erhielten (Archibald et al. 1994). Der geringere Anteil an nicht-medikamentöser Therapie in der vorliegenden Studienkohorte kann dadurch begründet sein, dass von Piwko und Mitarbeitern zum einen ein deutlich kleineres Patientenkollektiv und zum anderen die Erhebung der Daten von Patienten als telefonisches Interview via Fragebogen erfolgte. Zusätzlich erfolgte eine Befragung behandelnder Ärzte. Außerdem zielte die Studie lediglich auf das Symptom Schmerz ab (Piwko et al. 2007). Es handelte sich allerdings ebenso wie bei den genutzten Daten um eine prospektive und multizentrische Erhebung (Flachenecker et al. 2005, Piwko et al. 2007). Zudem sollte die Population betrachtet werden. Bei Piwko und Kollegen waren die Patienten im Mittel um 3,5 Jahre älter und der Frauenanteil um 6% höher (Piwko et al. 2007) als in der untersuchten Studienkohorte (Kapitel 4.1). Die Patienten von Archibald und Kollegen waren im Mittel um 3,5 Jahre jünger und die Krankheitsdauer um ein Jahr geringer (Archibald et al. 1994) als in der vorliegenden Untersuchung. Die DMSG-Register-Daten dienten außerdem einem anderen ursprünglichen Zweck (S. 62), sodass insgesamt nur von einer teilweisen Vergleichbarkeit der Studien auszugehen ist.

Zusätzlich existiert bezüglich der Opiattherapie bei behandelnden Ärzten ein Unsicherheitsgefühl, sodass dadurch der adäquate Einsatz verhindert wird (Bennett & Carr 2002). Des Weiteren sollte bedacht werden, dass die Daten des DMSG-Registers nicht dazu ausgelegt sind, Ursachen für eine Nichttherapie zu bestimmen, d. h. das Ergebnis kann nur einen deskriptiven Charakter aufweisen (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2008).

Depression

In der kontemporären Stichprobe litten 30,0% der Patienten unter Depression, womit die Häufigkeitsangabe vorausgegangener Untersuchungen mit 22,8 – 51% (Patten et al. 2000, Chwastiak et al. 2002, Cetin et al. 2007, Bamer et al. 2008) unterstrichen werden kann.

Insgesamt erhielten 58,9% der Betroffenen in der gegenwärtigen Population eine Behandlung der Depression, dabei verzeichneten 14,3% eine nicht-medikamentöse Therapie und 82,8% eine Arzneimitteltherapie.

Mohr und Mitarbeiter stellten fest, dass die Depression untertherapiert ist. In der Studie erhielten 65,6% keine antidepressive Medikation und 26,6% der Probanden eine Arzneimitteltherapie mit Schwellendosis (Mohr et al. 2006). Bei Cetin und Kollegen erhielten 41% eine medikamentöse antidepressive Therapie und etwa 60% keine medikamentöse Therapie (Cetin et al. 2007).

Die Kollektive von Mohr und Kollegen sowie Cetin und Mitarbeitern sowie der vorliegenden Dissertation waren bezüglich der Geschlechtsverteilung vergleichbar (Mohr et al. 2006 72,7% Frauen, Cetin et al. 2007 75% Frauen). Allerdings handelt es sich bei Mohr und Mitarbeitern um ein deutlich kleineres Kollektiv (Mohr et al. 2006). Bei Cetin und Kollegen waren die Patienten im Mittel etwa 7 Jahre älter (Cetin et al. 2007) als in der vorliegenden Analyse (Kapitel 4.1). Die mittlere Krankheitsdauer wich kaum ab (Cetin et al. 2007 12 Jahre). Außerdem lebten rund 10% mehr der amerikanischen Patienten in einer Partnerschaft (Cetin et al. 2007). Bezüglich der klinischen Verlaufsformen (RRMS) zeigte sich in der Häufigkeit des schubförmig-remittierenden Verlaufes eine um 7,2% höhere Quote bei Cetin und Kollegen (Cetin et al. 2007) mit dem untersuchten Kollektiv.

Die Variation der Häufigkeiten zwischen Mohr und Mitarbeitern sowie Cetin und Kollegen mit der vorliegenden Erhebung kann weiterhin durch abweichende Rekrutierung von Patienten bedingt sein. Mohr und Mitarbeiter rekrutierten über 12 Monate aus einer Datenbank (Mohr et al. 2006).

Cetin und Kollegen schickten per E-Mail einen Fragebogen an eine nicht klinische Kohorte der „*National Multiple Sclerosis Society*“ in den Vereinigten Staaten. Die Depression wurde mit einem einheitlichen Verfahren, der „*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*“ erhoben (Cetin et al. 2007).

Die Rekrutierung der DMSG-Register-Patienten sowie die demografische Analyse wurden bereits ausführlich erörtert (Kapitel 5, Kapitel 4.1). Insgesamt ist von einer Vergleichbarkeit der Kollektive auszugehen.

Bezüglich des Anteils an nicht therapierten Patienten fanden Majmudar & Schiffer heraus, dass sich einige Patienten (31%) nicht medikamentös behandeln lassen wollen (Majmudar & Schiffer 2009).

Störungen der Okulomotorik

Störungen der Okulomotorik waren in der aktuell analysierten Stichprobe mit 18,9% vertreten. Die entspricht den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten von 10% - 91% (Keane 2005, Niestroy et al. 2007, Graves & Balcer 2010). Die große Spannweite ist vermutlich durch die Mannigfaltigkeit der Symptomatik, wie sakkadierte Blickfolge, Nystagmus oder internukleäre Ophthalmoplegie (Graves & Balcer 2010) bedingt.

In der gegenwärtigen Studienpopulation erhielten nur 15,6% der Betroffenen eine symptomatische Therapie, davon 51,7% eine nicht-medikamentöse und 48,3 % eine

medikamentöse Behandlung. Bisher sind zur Therapiehäufigkeit keine systematischen Untersuchungen verfügbar bzw. derzeit zugänglich.

Insgesamt sind die therapeutischen Möglichkeiten bei Diplopie begrenzt (Correia de Sa 2011). Für den Nystagmus stehen nur wenige Präparate, wie Gabapentin oder Memantin zur Verfügung, deren Wirksamkeit bezüglich der MS in zwei Studien mit geringer Patientenanzahl überprüft wurde (Starck et al. 2010, Thurtell et al. 2010). Auf die therapeutischen Optionen wurde bereits in der Einleitung eingegangen (Kapitel 1.1.3, Kapitel 1.1.5).

Defäkationsstörung

Die Angaben bezüglich Defäkationsstörungen variieren innerhalb des kontemporär untersuchten Patientenkollektivs (18,2%) und Studien (29 – 54 %, Hennessey et al. 1999, Minden et al. 2006) deutlich. Das primäre Ziel der Analyse von Hennessey und Kollegen war es, die Prävalenz von Blasen- und Darmfunktionsstörungen zu erfassen. Außerdem wurde die Häufigkeit von Defäkationsstörungen unterteilt nach Inkontinenz (29%) und Obstipation (54%). Das Geschlechtsverhältnis betrug 2:1 (weiblich:männlich, Hennessey et al. 1999) und entsprach dem der gegenwärtig untersuchten Population. Das mittlere Lebensalter war in der Studie von Hennessey und Kollegen um 5 Jahre höher als in der untersuchten Population des DMSG-Registers. Es wurde eine populationsbasierte Studie mit 221 Probanden in zwei Phasen durchgeführt. Die erste beinhaltete einen per Post versandten Fragebogen, die zweite Phase diente als Ergänzung in Form eines strukturierten Interviews und einer klinischen Untersuchung (Hennessey et al. 1999).

Die Studie von Minden und Mitarbeitern wurde bereits ausführlich beschrieben (s.o.). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Studien und vorliegender Analyse ist somit sowohl auf Grund methodischer als auch populationsbezogener Aspekte eingeschränkt.

Außerdem sollte bedacht werden, dass bezüglich Defäkationsstörungen unvollständige anamnestische Angaben gemacht worden sein können (Müller-Lissner 2009).

Bezüglich Defäkationsstörungen hält sich die Verteilung zwischen symptomatischer Therapie und keiner Behandlung in der derzeitigen Analyse etwa die Waage (45,9% therapierte, 54,1% nicht-therapierte Patienten). Im untersuchten Kollektiv erhielten 30,4% eine nicht-medikamentöse und zwei Drittel der behandelten Patienten eine medikamentöse Therapie. Bei 3,5% der therapierten Probanden wurde eine Kombinationsbehandlung durchgeführt.

McClurg und Mitarbeiter konnten in einer kontrollierten randomisierten Studie zur Wirksamkeit einer abdominellen Massage bei obstipierten MS-Patienten feststellen, dass pro Untersuchungsgruppe sechs Patienten keine medikamentöse Therapie der Obstipation in Anspruch nahmen (McClurg et al. 2011). Obwohl die Studie lediglich die Subsymptomatik Verstopfungen an nur 30 symptomatischen Patienten untersuchte (McClurg et al. 2011), sind die Ergebnisse denen in der vorliegenden Untersuchung ähnlich. Es sollte dennoch beachtet werden, dass innerhalb der hier genutzten Daten keine Subdifferenzierung der Symptomatik Defäkationsstörungen in Obstipation und Inkontinenz erfolgte, womit sich die Vergleichbarkeit der Analysen weiter einschränkt.

Dysarthrie/Dysphonie

In der gegenwärtigen Studienpopulation zeigte sich ein selteneres Vorkommen einer Dysarthrie/Dysphonie mit 13,2% im Vergleich zu 20 – 62% gegenüber von Studien (Hartelius et al. 2000, Minden et al. 2006, Danesh-Sani et al. 2013). Das Studienziel von Danesh-Sani und Kollegen war es, die Inzidenz orofazialer Symptome bei MS zu erfassen. Dazu wurden 500 Probanden im Alter zwischen 11 – 69 Lebensjahre integriert (Danesh-Sani et al. 2013).

Das mittlere Lebensalter der Patienten bei Hartelius und Kollegen betrug $66,6 \pm 10$ Jahre, die mittlere Krankheitsdauer $37,5 \pm 4,5$ Jahre (Hartelius et al. 2000) und waren damit deutlich höher als im untersuchten Patientenkollektiv. Zusätzlich zeigten sich deutliche Abweichungen bezüglich der Verlaufstypen nach Lublin und Reingold zwischen Kollektiv von Hartelius sowie dem des DMSG-Registers. Nur 30% wiesen bei Hartelius und Mitarbeitern einen schubförmigen Verlauf auf, womit dies fast 18% weniger waren als bei den gegenwärtig untersuchten Patienten. Vom sekundär chronisch-progredienten Verlauf waren etwa 22% mehr Patienten betroffen als im genutzten Kollektiv des DMSG. Eine Übereinstimmung zeigte sich bezüglich der Häufigkeit der PPMS (Hartelius et al. 2000). Von einer Vergleichbarkeit der Kollektive zwischen Hartelius und Kollegen sowie dem des DMSG ist somit nicht auszugehen. Bei Hartelius und Mitarbeitern wurden 77 MS-Patienten sowie 15 gesunde Kontrollen sowohl von einem Neurologen als auch von einem Logopäden untersucht. Dabei fiel auf, dass durch die neurologische Untersuchung nur 20% der Dysarthrien und durch einen klinischen Dysarthrietest 62% aufgedeckt werden konnten (Hartelius et al. 2000). Die von Minden und Mitarbeitern durchgeführte Untersuchung sowie des DMSG-Registers wurde bereits ausführlich erläutert.

Außerdem sollte kritisch betrachtet werden, dass die Definition von Abnormalität bzw. Krankhaftigkeit bezüglich einer Dysarthrie oder Dysphonie variiert (Henze et al. 2006).

Keinerlei symptomatische Therapie der Dysarthrie erfolgte bei 77,9% der hier untersuchten symptomatischen Patienten. Unter den Therapieformen überwog mit 87,2% die nicht-medikamentöse gegenüber 11,4% medikamentöser Behandlung bei den aktuell untersuchten Patienten deutlich.

Unter Berücksichtigung der Therapiestartpunkte (Kapitel 1.1.3) könnte sich mutmaßlich erklären, dass innerhalb der Patientenpopulation 78% keine Therapie erhielten. Der geringe Anteil an verwendeter Arzneimitteltherapie in der Studienpopulation erklärt sich am ehesten dadurch, dass für eine medikamentöse Therapie keine Empfehlungen existieren (Henze et al. 2006). Sinnvoll kann lediglich ein medikamentöser Therapieversuch des Hauptcharakteristikums, wie Ataxie, Fatigue oder Spastik, dass ursächlich für die Dysarthrie bzw. Dysphonie ist, sein (Henze et al. 2004). Erneut waren keine systematischen Untersuchungen zur Häufigkeit der symptomatischen Therapie bei der Literaturrecherche zugänglich.

Dysphagie

Die Häufigkeit der Dysphagie mit 7,2% in der jetzigen Analyse lag unterhalb des Bereichs von Schluckproblemen früherer Studien mit 21,8% - 43% (Thomas & Wiles 1999, Calcagno et al. 2002, Minden et al. 2006).

Calcagno und Mitarbeiter führten eine Studie mit dem spezifischen Ziel, die Schluckfunktion und eventuelle prognostische Faktoren auf diese zu erheben, durch. Die Erhebung erfolgte an einem kleineren Patientenkollektiv. Bezüglich des Geschlechtsverhältnis zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen Calcagno und Kollegen (w:m = 2,33) und dem gegenwärtig untersuchten Kollektiv (w:m = 2,4). Das mittlere Lebensalter war in Calcagnos Studie um fünf Jahre höher, die mittlere Krankheitsdauer um fast 4 Jahre höher als in den genutzten Daten des DMSG-Registers (Calcagno et al. 2002).

In der Studie von Thomas & Wiles wurde ein deutlich kleineres Patientenkollektiv mit der spezifischen Fragestellung nach Dysphagiehäufigkeit und assoziierten Symptomen durchgeführt. Thomas & Wiles schlossen zusätzlich 181 gesunde Kontrollen ein. Das mittlere Lebensalter war um ein Jahr geringer als in der gegenwärtig untersuchten Population (Thomas & Wiles 1999).

Zusammenfassend ist von einer Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Thomas & Wiles auf Grund der stark differierenden Population allerdings nicht mit der Kohorte von Calcagno und Kollegen auszugehen. Soziodemografische und klinisch-neurologische Ergebnisse sowie die Erhebung der DMSG-Registerdaten wurden bereits erörtert (Kapitel 4.1, Kapitel 5).

Weniger als ein Viertel der betroffenen Patienten in der derzeitigen Analyse erhielten eine symptomatische Therapie, wobei 87,7% der behandelten Probanden eine nicht-medikamentöse Therapie und rund 11% der behandelten Patienten eine medikamentöse Behandlung erhielten. Da die Therapie überwiegend aus einem Schlucktraining besteht und Anticholinergika lediglich bei Hypersalivation wirksam und sinnvoll sind (Henze et al. 2004, Henze et al. 2006), lässt sich somit die Therapieverteilung begründen. Calcagno und Kollegen konnten aufzeigen, dass bei über 93% der Betroffenen kompensatorische Strategien, wie Veränderung in Menge und Geschwindigkeit der Nahrungsaufnahme oder Wechsel der Nahrungskonsistenz, einen Effekt bringen (Calcagno et al. 2002). Auf Grund fehlender bzw. nicht zugänglicher Studiendaten bei der Literaturrecherche war ein Häufigkeitsvergleich bezüglich der Therapie nicht machbar.

Sonstige Paroxysmen

Sonstigen Paroxysmen stellten 2,9% der Symptome im aktuell untersuchten Kollektiv dar, womit die Häufigkeit innerhalb des Bereiches früherer Untersuchungen mit 2,26% - 17 % lag (Clanet & Brassat 2000, Eriksson et al. 2002).

Eriksson und Mitarbeiter führten eine populationsbasierte Studie mit 225 Patienten durch, mit dem Ziel das Auftreten eines epileptischen Anfalls, paroxysmaler Symptome oder einer kranialen Neuralgie innerhalb von 25 Jahren nach Erkrankungsbeginn zu erfassen (Eriksson et al. 2002). An dieser Stelle sei auf die Erläuterung der Erhebung der DMSG-Registerdaten verwiesen (S. 62).

Allerdings sind die Ergebnisse wahrscheinlich nur bedingt vergleichbar, da es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt (Kunesch et al. 2001).

Etwa drei Viertel der insgesamt 41,9% zurzeit untersuchten therapierten Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie und 17,7% eine nicht-pharmakologische Behandlung. Die geringe Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie kann einerseits dadurch bedingt sein, dass nicht-medikamentöse Therapien in der Vermeidung von Triggerfaktoren, wie Hitze, bestehen (Henze et al. 2004). Andererseits kommt ergänzend hinzu, dass bei gering ausgeprägter Symptomatik oft keine medikamentöse Intervention notwendig ist (Campagnolo 2008). Bei fehlender Studienlage und komplexer Symptomatik war ein Vergleich zwischen gegenwärtig untersuchter Population und Studien nicht möglich.

Epileptische Anfälle

Mit einer Häufigkeit von 2,1% kamen epileptische Anfälle im vorliegenden Kollektiv so häufig vor wie in internationalen Schriften 1,7 – 7,5% (Ghezzi et al. 1990, Sokic et al. 2001, Eriksson et al. 2002, Minden et al. 2006, Shaygannejad et al. 2013).

In der gegenwärtigen Erhebung erhielten 68,8% der Patienten eine symptomatische Therapie, davon fast 95% eine medikamentöse. Bei 4% der behandelten Patienten wurde eine nicht-medikamentöse Therapie durchgeführt. Der übrige Anteil fiel auf eine Kombinationsbehandlung ab.

Ältere Empfehlungen sahen den Beginn einer antikonvulsiven Therapie erst nach zwei bis drei Anfällen in kurzen Abständen als ausreichend an (Spatt et al. 2001), wodurch möglicherweise die 31,2% der nicht-behandelten symptomatischen Probanden bedingt sein können. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Epilepsie finden sich in den DGN-Leitlinien (DGN-Leitlinien 2012c) auf die an dieser Stelle verwiesen sei.

5.3 Bedingungen für die Symptommanifestation und Inanspruchnahme symptomatischer Therapie

Mit dem Ziel eine Vorhersageformel bezüglich des Auftretens eines Symptoms bzw. des Vorhandenseins einer symptomatischen Therapie wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Als Symptome wurden die in der gegenwärtig untersuchten Patientenpopulation fünf statistisch häufigsten (Fatigue, Spastik, Miktionsstörung, Ataxie/Tremor, kognitive Störung) ausgewählt. Auf Grund einer zwischen Studienpopulation und internationalen Schriften stark differierenden Häufigkeit von sexuellen Funktionsstörungen wurde zusätzlich diese Symptomatik in die Auswertung mit einbezogen.

Die Darstellung der Einflussvariablen ist an die Reihenfolge in den Regressionsformeln, welche im Teil Ergebnisse (Kapitel 4. 2) dargestellt wurde, angelehnt. Die Symptome werden entsprechend ihrer statistischen Häufigkeit im kontemporären Patientenkollektiv diskutiert. Die Einflussvariablen von Symptomen und symptomatischer Therapie werden gemeinsam erörtert.

In der Stichprobe war für das Auftreten der Symptome Fatigue, Spastik, Miktionsstörungen, Ataxie/Tremor und kognitive Störungen zu eruieren, dass Patienten, die in einer Selbsthilfegruppe des DMSG organisiert waren, eher an diesen Symptomen litten. Mitglieder im DMSG waren im Mittel älter und wiesen eine längere Krankheitsdauer auf.

Für das Beitreten einer Selbsthilfegruppe könnte vermutlich ein höherer Leidensdruck durch stärker ausgeprägte Beeinträchtigungen sowohl physischer als auch psychischer Natur eine Rolle spielen. Somit könnte es sein, dass Patienten mit leichteren Symptomen seltener das Bedürfnis nach Beitritt in eine Selbsthilfegruppe haben, was Finlayson & Cho in ihrer Untersuchung zeigen konnten (Finlayson & Cho 2011).

Außerdem ist es möglich, dass ein zeitlicher Aspekt eine Rolle spielt, sodass Patienten höheren Lebensalters und mit längerer Krankheitsdauer eher in eine Selbsthilfegruppe eintreten könnten. Bei den gegenwärtig analysierten Patienten zeigte sich dieser Aspekt. In einer Studie von Peters und Kollegen in England und Schottland konnte eruiert werden, dass Patienten die an einem Selbsthilfegruppentreffen teilnahmen vor längerer Zeit ihre Diagnose erhielten. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten zwischen 45 – 64 Jahren eher einer solchen Gruppe beitreten (Peters et al. 2003), womit die Aussagen bezüglich des höheren Lebensalters und der Krankheitsdauer unterstrichen werden können. Finlayson & Cho zeigten in ihrer Untersuchung, dass Patienten mit steigendem Lebensalter immer seltener eine Selbsthilfegruppe aufsuchten. Allerdings lag der Altersaufbau der Patienten zwischen 45 – 90 Lebensjahren (Finlayson & Cho 2011). Die in der aktuellen Studie untersuchten Patienten wiesen ein Lebensalter zwischen 14 – 90 Jahren auf, womit dies den Ergebnissen früherer Studien von Finlayson & Cho ähnelt (Finlayson & Cho 2011).

Im Gegensatz dazu spielte die Organisation im DMSG für die Inanspruchnahme einer Therapie der Fatigue, der Spastik, Ataxie/Tremor und kognitiver Störungen sowie von sexuellen Funktionsstörungen keine Rolle. Unter Umständen könnte es sich hierbei um einen statistischen Bias handeln, da bei insgesamt hoher Symptommanifestation häufig nur ein geringer Anteil an Therapien erfolgt (z.B. Fatigue 23,9% Inanspruchnahme symptomatischer Therapie). Sicherlich spielt für die geringe Inanspruchnahme einer symptomorientierten Behandlung eine Rolle, dass häufig nur wenige Optionen mit begrenzter Wirksamkeit verfügbar sind (Henze et al. 2004, DGN-Leitlinien 2012a, DGN-Leitlinien 2014). Bei der Arzneimitteltherapie ist oft ein großes Nebenwirkungsspektrum zu verzeichnen (Henze et al. 2004). Eine Erläuterung der therapeutischen Möglichkeiten findet sich in der Einleitung (Kapitel 1.1.3). Die Feststellungen bezüglich der symptomatischen Therapie können nicht abschließend begründet werden.

Ein Einfluss auf das Auftreten der Fatigue, einer Spastik, Miktionsstörungen, Ataxie/Tremor und kognitiver Störungen sowie der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie aller Symptome durch den Familienstand konnte in der Untersuchungspopulation nicht eruiert

werden. Dies kann verschiedene Ursachen haben, wobei keine abschließende Erklärung dieser Feststellung möglich ist.

Zum einen wurden in vorangegangenen Studien bezüglich der Trennung von Partnerschaften kontroverse Aussagen getroffen. Hakim und Kollegen stellten fest, dass sich der Ehestand seit Beginn der MS überwiegend nicht änderte (Hakim et al. 2000), wohingegen Pfleger und Mitarbeiter herausstellten, dass das Risiko für das Beenden einer Partnerschaft relativ höher ist als bei gesunden Kontrollen (Pfleger et al. 2010). Es wurde dabei eine Studie aller MS-Erkrankten Dänen mit Krankheitsbeginn zwischen 1980 – 1989 mit dem Ziel, die Chance in einer Partnerschaft nach MS-Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu erheben, durchgeführt (Pfleger et al. 2010). Hakim und Mitarbeiter hingegen führten die Studie in einem umschriebenerem geografischen Raum mit deutlich weniger Teilnehmern als populationsbasierte Umfrage durch. Dabei wurden alle MS-Erkrankten im Zeitraum zwischen 1986 – 1989 eingeschlossen (Hakim et al. 2000).

Zum anderen spielt vermutlich zusätzlich eine Rolle, dass in der heutigen Zeit das Single-Dasein immer mehr zunimmt (Krentz 2012) und es somit zu einer Relativierung des Einflusses vom Familienstand gekommen sein könnte.

Riazi und Kollegen führten eine Querschnittstudie mit dem Ziel, den Vorhersagewert von routinemäßig erhobenen soziodemografischen Variablen auf den Gesundheitsstatus zu erfassen, durch. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Ehestand ohne Einfluss auf den Gesundheitsstatus blieb (Riazi et al. 2003).

Des Weiteren sollte bedacht werden, dass eine Relativierung des Einflusses des Familienstandes auf die Symptommanifestation und die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie aufgetreten sein kann. Beispielsweise bei Störungen der Miktions- und sexuellen Funktionsstörungen. Bei Miktionsstörungen MS-Betroffener, die in einer Partnerschaft leben, kann wahrscheinlich eine Rolle spielen, dass dadurch intime Kontakte eingeschränkt werden, was Heidler und Mitarbeiter in ihrer Studie zum Einfluss der Blasenüberaktivität auf die Sexualität beider Geschlechter feststellten (Heidler et al. 2010). Damit könnte die Therapiemotivation vermutlich besonders hoch sein. Andererseits könnte innerhalb einer Partnerschaft eine Akzeptanz bzw. Gewöhnung an die Problematik eingetreten sein, wodurch die Therapieinanspruchnahme geringer wäre. Ein ähnliches Szenario ist bei sexuellen Funktionsstörungen denkbar. Es ist anzunehmen, dass möglicherweise nach abgeschlossener Familienplanung und mit zunehmendem Lebensalter sowie bei Alleinlebenden die Sexualität keine vordergründige Rolle spielen könnte.

Fatigue

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich, dass Frauen eher an einer Fatigue litten als Männer. Hadjimichael und Mitarbeiter stellten fest, dass eine schwere Fatigue operationalisiert u.a. über die „*Fatigue severity scale*“ häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt. Von Hadjimichael wurde ein deutlich größeres Kollektiv von Patienten betrachtet. Zusätzlich wurde das benutzte Datenupdate des „*NARCOMS*“-Registers mit einem speziellen Abschnitt über Fatigue versehen (Hadjimichael et al. 2008). Des Weiteren sollte beachtet werden, dass in den Registerdaten keine Einteilung der Fatigue in verschiedene Schweregrade erfolgte, sodass hier vermutlich eine Rolle spielen könnte, dass es sich bei der Fatigue um ein subjektives Symptom handelt (Braley & Chervin 2010), welches von Frauen eher berichtet wird, was Fjeldstad und Kollegen in einer Studie zum Einfluss von Fatigue und Thermosensitivität auf die körperliche Aktivität MS-Erkrankter zeigen konnten (Fjeldstad et al. 2010).

Die Fatigue trat in der analysierten Stichprobe eher bei Patienten mit höherem EDSS auf. Dies entspricht dem Ergebnis einer Studie von Kroencke und Mitarbeitern sowie von Strober & Arnett, die feststellten, dass das Auftreten einer Fatigue mit dem EDSS korreliert (Kroencke et al. 2000, Strober & Arnett 2005). Der Einfluss des Behinderungsgrades auf das Auftreten von Fatigue wird allerdings kontrovers diskutiert, so konnte von Krupp und Kollegen kein Zusammenhang zwischen Fatigue und globaler Beeinträchtigung hergestellt werden (Krupp et al. 1988). Die Untersuchungen von Kroencke erfolgten an einer unselektierten Stichprobe von Patienten einer Multiplen Sklerose Klinik der Universität Kansas. Die Fatigue wurde mittels „*Fatigue Severity Scale*“ gemessen (Kroencke et al. 2000). Bei Strober & Arnett erfolgte die Evaluation der Fatigue mit Hilfe der „*Fatigue impact scale*“ (Strober & Arnett 2005). In Form eines strukturierten Interviews an 32 MS-Patienten und 33 gesunden Erwachsenen wurde die Analyse von Krupp und Mitarbeitern durchgeführt (Krupp et al. 1988). Die DMSG-Register-Erhebung wurde bereits ausführlich erörtert.

Die abweichenden Ergebnisse bezüglich des Einflusses des EDSS auf die Fatigue sind somit am ehesten durch abweichendes Studiendesign und –größe sowie unterschiedliche statistische Analysemittel bedingt.

In der gegenwärtigen Untersuchung konnte festgestellt werden, dass mit steigender Krankheitsdauer eher eine Fatigue auftrat. Mills & Young zeigten dies nicht. Es wurde eine Querschnittsstudie an 635 Patienten, mit dem Ziel den Einfluss von krankheitsspezifischen Faktoren auf eine Fatigue zu untersuchen, durchgeführt (Mills & Young 2011). Ebenso konnten Flachenecker und Mitarbeiter diesen Zusammenhang nicht herstellen. Hierbei

handelte es sich um eine fragebogenbasierte Studie an 151 MS-Patienten (Flachenecker et al. 2002). Erneut sind die Unterschiede im Studiendesign zu suchen. Außerdem unterschieden sich die Krankheitsdauer und das mittlere Lebensalter bei Flachenecker und Kollegen sowie der kontemporären Untersuchung. Bei Flachenecker und Kollegen waren die Patienten im Mittel 16 Jahre jünger und wiesen eine um 3 Jahre kürzere Krankheitsdauer auf (Flachenecker et al. 2002) als im hiesigen Kollektiv.

Bei der Auswertung der Registerdaten konnte kein Zusammenhang zwischen Berentung und Auftreten einer Fatigue hergestellt werden. In verschiedenen Studien, u. a. von Hadjimichael und Kollegen sowie Smith & Arnett 2005, wurde hingegen festgestellt, dass die Fatigue eines der MS-Symptome ist, welches ein häufiger Grund für eine Arbeitslosigkeit ist (Smith & Arnett 2005, Hadjimichael 2008), weshalb ein Zusammenhang zwischen Berentungsstatus und einer Fatigue zu erwarten gewesen wäre. Die Unterschiede erklären sich am ehesten durch die unterschiedlichen Studiendesigns und abweichenden Studienziele. Auf die Erhebung der DMSG-Registerdaten wurde bereits ausführlich eingegangen.

Von Hadjimichael und Kollegen wurde ein deutlich größeres Patientenkollektiv, mit Hilfe von Daten, die speziell um einen Anteil zur Fatigue erweitert wurden, aus dem „*NARCOMS*“-Register, betrachtet (Hadjimichael et al. 2008). In der deutlich kleineren Studie von Smith & Arnett mit 50 integrierten Fällen war das Ziel, MS-Patienten, die Voll- oder Teilzeit arbeiten oder arbeitslos sind, bezüglich demografischer, krankheitsspezifischer Faktoren und für die Veränderung im Arbeitsleben verantwortliche Symptome zu vergleichen. Dabei wurde festgestellt, dass die Fatigue am häufigsten ursächlich für eine Teilzeitarbeit war (Smith & Arnett 2005).

In der aktuell betrachteten Stichprobe konnte kein Einfluss des Lebensalters auf die Manifestation der Fatigue konstatiert werden, was auch Mills & Young sowie Flachenecker und Mitarbeiter in einer Studie feststellten (Flachenecker et al. 2002, Mills & Young 2011). Die Studien wurden bereits erörtert.

Die Fatigue kann als erstes Symptom der MS auftreten (Flensner et al. 2008) und ist auch im Verlauf der Erkrankung eines der häufigsten Symptome (Braley & Chervin 2010), womit sich das Symptom wahrscheinlich unabhängig vom Lebensalter manifestiert.

Ob eine symptomatische Therapie der Fatigue durchgeführt wurde, hing bei den untersuchten Probanden lediglich vom Rentenstatus ab, wobei Rentner eher eine Therapie erhielten als nicht-berentete Personen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Fatigue ein häufiger Grund für Arbeitslosigkeit und Berentung ist (Smith & Arnett 2005, Hadjimichael 2008), ist diese

Feststellung nur wenig logisch. Erwartungsgemäß hätten nicht-berentete Personen eher Zugang zu einer Therapie haben sollen, um ihre Arbeitsfähigkeit aufrechtzuerhalten. Ein Hauptgrund für die Arbeitslosigkeit stellt eine ineffektive Symptomtherapie der Fatigue, kognitiver Defizite und mobilitätseinschränkender Symptome dar (Simmons et al. 2010). Dies erklärt am ehesten, weshalb keine weiteren prognostischen Faktoren festgestellt werden konnten. Außerdem handelt es sich zusätzlich um ein subjektives Symptom (Braley & Chervin 2010). Bisher gibt es unseres Wissens nach keine Studien, die mit Hilfe einer multiplen linearen Regressionsanalyse Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Fatigue untersuchen.

Spastik

Im analysierten Kollektiv trat eine Spastik eher bei höherem EDSS auf. Ebenso wurden die Patienten wahrscheinlicher bei höheren Spastiklevels therapiert. Rizzo und Mitarbeiter stellten fest, dass es einen linearen Zusammenhang zwischen Spastik und Grad der Behinderung gibt und eine Behandlung häufiger erfolgt, wenn eine stärker ausgeprägte Einschränkung vorliegt (Rizzo et al. 2004). Allerdings sollte bedacht werden, dass bezüglich der Therapie eine Häufigkeitsanalyse von Rizzo und Kollegen durchgeführt wurde (Rizzo et al. 2004), sodass die Ergebnisse nur teilweise vergleichbar sind. In einer anderen Studie von Barnes und Kollegen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine schwere Spastik eher bei stärker behinderten Patienten, operationalisiert u. a. über den EDSS und die „*Newcastle Independence Assessment Form*“, auftritt (Barnes et al. 2003).

Es ist anzunehmen, dass es durch die stärkere Repräsentation der Gehstrecke mit steigendem EDSS (Kurtzke 1983, Polman & Rudick 2010) zu einer Überbewertung der Spastikausprägung gekommen sein könnte. Die Therapie erfolgt funktionsabhängig (Giovannelli et al. 2007), sodass eine Behandlung bei höherem EDSS wahrscheinlicher in Anspruch genommen worden sein könnte.

Der Berentungsstatus konnte in der vorliegenden Untersuchung als Einflussfaktor für die Manifestation einer Spastik sowie deren Therapie erkannt werden, wobei Rentner eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Symptomatik und das Vorhandensein einer Behandlung hatten.

Kobelt und Mitarbeiter stellten fest, dass die Häufigkeit in einem Arbeitsverhältnis zu sein mit steigendem EDSS abnimmt (Kobelt et al. 2006). Ebenso zeigten Rizzo und Kollegen, dass mit zunehmender Spastikschwere der Anteil an arbeitenden Patienten sank (Rizzo et al. 2004).

Ergänzend könnte für die Therapie eine Rolle spielen, dass viele Antispastika zu zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Müdigkeit oder Psychosen und Verwirrtheit, führen können (Henze et al. 2004). Eventuell werden diese Medikamente aus diesem Grund eher bei berenteten Personen eingesetzt.

Das Geschlecht konnte im untersuchten Datensatz als Einflussfaktor für die Ausprägung einer Spastik erfasst werden, wobei Männer eher an der Symptomatik litten als Frauen. Dies entspricht den Ergebnissen von Rizzo und Mitarbeitern, die in der Studie feststellten, dass eine schwere Spastik eher bei Männern auftritt (Rizzo et al. 2004). Zusätzlich ergab die Studie, dass Patienten mit einer PPMS häufiger eine ausgeprägte muskuläre Steifigkeit entwickeln (Rizzo et al. 2004). Es ist denkbar, dass dadurch das männliche Geschlecht bezüglich der Spastikmanifestation präferiert werden könnte, da Männer und Frauen zwar etwa gleichhäufig an einer PPMS leiden, aber das männliche Geschlecht deutlich weniger in den schubförmigen Kategorien vertreten ist (Thompson et al. 1997, Cottrell et al. 1999, Ebers 2005, Ramagopalan et al. 2010).

Mit zunehmendem Lebensalter erhöhte sich in der Stichprobe die Häufigkeit der Manifestation einer Spastik. Eine stärker ausgeprägte Spastik tritt nach Rizzo und Kollegen eher bei älteren Patienten auf (Rizzo et al. 2004). Am ehesten ist dies im Sinne eines kumulativen Effekts zu erklären, da mit fortdauernder MS auch die Erkrankung weiter fortschreitet (Weinshenker et al. 1989).

Ohne Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Spastik war im Kollektiv die Krankheitsdauer. Rizzo und Mitarbeiter hingegen stellten fest, dass ein linearer Zusammenhang zwischen Scores für Spastik und der Krankheitsdauer besteht (Rizzo et al. 2004). In der amerikanischen Studie wurde ein deutlich größeres Patientenkollektiv mit Hilfe von E-Mail-Umfragen als Querschnittsstudie untersucht. Die Spastikausprägung wurde subjektiv durch den Patienten beurteilt. Außerdem wurden uni- und multivariate logistische Regressionen durchgeführt (Rizzo et al. 2004), sodass die Ergebnisse mit den hier vorliegenden nur teilweise vergleichbar sind.

Zur Bestimmung von Einflussfaktoren auf die Symptommanifestation oder Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie wurde im Unterschied zur „*NARCOMS*“-Registerstudie eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Ferner sollte bedacht werden, dass die Spastik zu den ersten Einschränkungen im primär chronisch-progredientem Verlauf zählt (Miller & Leary 2007) und somit bereits bei kurzer Krankheitsdauer auftritt, womit eine Relativierung des Einflusses der Krankheitsdauer auf die Symptommanifestation möglich ist.

Krankheitsdauer, Lebensalter und Geschlecht hatte in der vorgenommenen Analyse keinen Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomorientierten Therapie der Spastik. Rizzo und Mitarbeiter stellten hingegen fest, dass bei einer schweren Spastik, die die Anwendung von intrathekalem Baclofen notwendig macht, Männer häufiger eine solche Therapie erhielten, da sie auch häufiger von dieser Form Spastik betroffen waren (Rizzo et al. 2004).

Es könnte sein, dass es zu einer Relativierung des Einflusses der Variablen Krankheitsdauer und Lebensalter gekommen ist, da eine Spastik erst therapiert werden muss, wenn es zu einer Interferenz mit der Funktionsfähigkeit kommt (Giovannelli et al. 2007), denn die Spastik kann z. T. eine vorhandene Muskelschwäche ausgleichen und so das Gehen ermöglichen (Thompson et al. 2005).

Miktionsstörung

Berentete Personen hatten in der untersuchten Patientenpopulation eher Miktionsstörungen. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass diese Symptomatik bei höherem EDSS häufiger auftritt (Betts et al. 1993) und der Grad der Behinderung ein häufiger Grund für Arbeitslosigkeit ist (Kobelt 2006), sodass es sich nicht um einen kausalen Zusammenhang, sondern um ein Epiphänom handeln könnte.

In der betrachteten Gesamtpopulation kamen Miktionsstörungen mit zunehmendem EDSS eher vor. Eine Therapie erfolgte ebenso eher bei steigendem EDSS. In einer Studie von Betts und Mitarbeitern wurde ebenfalls ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen EDSS und Miktionsstörungen festgestellt, wobei dieser mit der Abhängigkeit des EDSS von pyramidalen Störungen der unteren Extremität begründet wurde (Betts et al. 1993). Araki und Kollegen konnten in einer Untersuchung eine Korrelation zwischen Miktionsstörungen und EDSS herstellen (Araki et al. 2002). Da Miktionsstörungen in Kombination mit einer Spastik der unteren Extremität auftreten können (Betts et al. 1993) und diese wiederum mit zunehmendem EDSS vermehrt repräsentiert wird (Kurtzke 1983, Polman & Rudick 2010), könnte vermutlich eine mögliche Begründung für die Abhängigkeit der Symptommanifestation und Therapiewahrscheinlichkeit vom EDSS sein.

Ein weiterer assoziierter Faktor auf die Symptommanifestation und das Vorhandensein einer symptomatischen Behandlung in der vorliegenden Arbeit war die Krankheitsdauer. Mit zunehmender Krankheitsdauer war es wahrscheinlicher an Miktionsstörungen zu leiden und eine therapeutische Intervention zu bekommen. Bezüglich der Symptommanifestation konnte in den Ergebnissen der Studien von Bakke et al., Koldewijn et al., Porru et al. und Araki et al. ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Miktionsstörungen hergestellt

werden (Koldewijn et al. 1995, Bakke et al. 1996, Porru et al. 1997, Araki et al. 2002), wobei von Araki und Kollegen nur ein Bezug zu irritativen Symptomen, nicht aber zu obstruktiven hergestellt werden konnte (Araki et al. 2002).

Bezüglich der therapeutischen Intervention sollte bedacht werden, dass bei der PPMS eine Behinderung im Sinne einer EDSS-Erhöhung schneller entsteht (Confavreux et al. 2000, Tremlett et al. 2006), sodass es auch nach kurzer Krankheitsdauer zu Miktionsstörungen kommen könnte. Möglicherweise kam es hier spekulativ zu einem Summationseffekt, da lediglich eine Verbesserung vorhandener Störungen zu erwarten ist (Barbalias et al. 2001).

Für die Therapie ist neben diesem Summationseffekt vermutlich zusätzlich relevant, dass es zu Komplikationen wie Harnwegsinfekten oder Schädigungen des oberen Harntrakts kommen kann (Amarenco et al. 1996). Außerdem haben Miktionsstörungen einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität des Betroffenen (Nortvedt et al. 2001, Nortvedt et al. 2007, Khan et al. 2009), sodass eventuell häufiger therapiert wurde. Allerdings kann nur gemutmaßt werden, da derzeit Studien zu Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer symptomorientierten Therapie fehlen.

Zusätzlich konnte im Kollektiv das Lebensalter als Prädiktionsfaktor für das Auftreten von Miktionsstörungen identifiziert werden. Ältere Patienten litten eher an dieser Symptomatik.

Bakke und Kollegen konnten feststellen, dass die Häufigkeit der vesikourethralen Dysfunktion mit dem Alter der Patienten zunimmt (Bakke et al. 1996). In der japanischen Studie konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Vermutlich sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar, da von Araki und Mitarbeitern eine fragebogenbasierte monozentrische Studie an 47 Patienten im Alter zwischen 17 – 69 Jahren durchgeführt wurde, mit dem Ziel, die Prävalenz von Blasenfunktionsstörungen und den Zusammenhang zu verschiedenen Krankheitsparametern, zu eruieren. Die statistische Analyse erfolgte unter anderem mittels linearer Regression (Araki et al. 2002). Die aktuell vorliegenden Daten wurden prospektiv, multizentrisch mittels Querschnittsanalyse erhoben (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2008). Zur statistischen Analyse erfolgte eine multiple lineare Regressionsanalyse.

Allerdings sollte bedacht werden, dass Blasenfunktionsstörungen bei Rückenmarksbeteiligung auftreten (Betts et al. 1993, Kalsi et al. 2007) und insbesondere der primär chronisch-progrediente Verlaufstyp durch Veränderungen im Rückenmark verursacht ist (Bieniek et al. 2006) und somit Patienten jüngeren Lebensalters betroffen sein können. Miktionsstörungen können sich bereits in frühen Krankheitsstadien der MS manifestieren (Araki et al. 2002).

Vermutlich handelte es sich in der Stichprobe um einen kumulativen Effekt, da mit zunehmendem Lebensalter physiologischerweise altersbedingte Veränderungen hinzukommen könnten, wie eine benigne Prostatahyperplasie, die zu Symptomen des unteren Harntraktes führen (AWMF S2-Leitlinien 2010 Diagnostik und Differentialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms) und nicht kausal mit der Multiple Sklerose zusammenhängen.

Für das Vorhandensein einer symptomatischen Therapie war das Lebensalter nicht als prädiktiver Faktor zu eruieren. Dabei kann eine Rolle spielen, dass es bei der PPMS zu einer schnelleren Entwicklung einer Behinderung operationalisiert via EDSS kommt (Confavreux et al. 2000, Tremlett et al. 2006), wie bereits erläutert wurde.

Das Geschlecht war im Kollektiv nicht als Prädiktionsfaktor für Miktionsstörungen und deren Therapie zu erfassen, womit sich erneut eine Übereinstimmung mit den Studienergebnissen von Araki und Mitarbeitern zeigt (Araki et al. 2002). In früheren Untersuchungen wurde eine Präferenz bezüglich der Symptomverteilung festgestellt. Frauen sollen häufiger an Inkontinenz und Männer öfter unter obstruktiven Symptomen leiden, wobei irritative Veränderungen bei beiden Geschlechtern vorkommen (Kalsi & Fowler 2005). Es ist denkbar, dass auf Grund der fehlenden Subklassifizierung der Symptomatik im untersuchten Datensatz eine Relativierung auftrat und somit das Geschlecht nicht zur Vorhersage der Symptommanifestation dienlich war.

Im Gegensatz zu den übrigen Symptomen hatte die Mitgliedschaft im DMSG einen positiven Effekt auf das Vorhandensein einer symptomatischen Therapie, wobei dies und der fehlende Einfluss der Berentung auf die Therapie nicht abschließend begründet werden können.

Ataxie und Tremor

Rentner litten im untersuchten Patientenkollektiv eher an Ataxie/Tremor und erhielten wahrscheinlicher eine Therapie von Ataxie und Tremor. Da es sich um eine komplexe Phänomenologie handelt, mit verschiedenen Formen insbesondere des Tremors (Deuschl et al. 2001, Crawford & Zimmermann 2011), die nicht differenziert worden sind, ist eine abschließende Klärung nicht möglich. Crawford und Zimmermann beschrieben, dass ein essentieller Tremor oft ein Grund für eine vorzeitige Berentung ist (Crawford & Zimmermann 2011), womit sich die Vergleichbarkeit bezüglich der vorliegenden Ergebnisse wahrscheinlich einschränkt. Pittock und Mitarbeiter stellten in einer Studie fest, dass MS-Patienten die an Tremor leiden häufiger vorzeitig berentet sind (Pittock et al. 2004). Ataxie und Tremor kommen häufig in Kombination mit Spastik und Muskelschwäche vor (Armutlu et al. 2001), diese Symptomkombination führt hypothetisch häufiger zur Berentung, da es sich um stark

einschränkende Symptome handelt. Patienten die im frühen Krankheitsverlauf an cerebellären Symptomen leiden, zeigen eine schnellere Krankheitsprogression bzw. eine schlechtere Prognose (Amato & Ponziani 2000, Labiano-Fontcuberta & Benito-León 2012), was möglicherweise zusätzlich zur Berentung beitragen könnte.

Als Einflussfaktor auf das Auftreten von Ataxie und Tremor in der durchgeführten Analyse konnte der EDSS identifiziert werden. Mit steigendem EDSS war es wahrscheinlicher an diesen Symptomen zu leiden, was bezüglich des Tremors zwei vormalige Studien von Alusi und Kollegen sowie Pittock und Mitarbeitern ebenfalls zeigen konnten (Alusi et al. 2001, Pittock et al. 2004).

Bezüglich des Geschlechts wichen die Ergebnisse der untersuchten Population von denen der früheren Studie ab. Männer waren im Kollektiv eher von Ataxie und Tremor betroffen. Von Pittock und Mitarbeitern wurde kein Einfluss des Geschlechts auf die schwere des Tremors festgestellt (Pittock et al. 2004).

In der Studienpopulation traten Ataxie und Tremor einerseits umso eher auf, je jünger die Patienten waren. Für diese Feststellung fand sich bisher keine Erklärung, da die Symptomatik eher im mittleren Lebensalter auftritt (Alusi et al. 2001).

Mit zunehmender Krankheitsdauer andererseits traten bei den untersuchten Patienten häufiger Tremor und Ataxie auf. Alusi und Mitarbeiter stellten fest, dass ein Tremor im Durchschnitt nach 11 Jahren Krankheitsdauer auftritt (Alusi et al. 2001).

In der Olmsted County Populationsstudie konnte kein Einfluss des Lebensalters sowie der Krankheitsdauer auf das Auftreten eines Tremor gefunden werden (Pittock et al. 2004).

Die Unterschiede in den Ergebnissen sind möglicherweise dadurch begründbar, dass Alusi und Kollegen sowie Pittock und Mitarbeiter das Symptom Tremor fokussierten (Alusi et al. 2001, Pittock et al. 2004) und nicht wie die DMSG-Register-Daten die Symptome Tremor und Ataxie zusammenfassten. Außerdem wurde in beiden Studien ein deutlich kleineres Patientenkollektiv untersucht (Alusi et al. 2001, Pittock et al. 2004). Alusi und Kollegen wählten ihre Patienten randomisiert und monozentrisch aus. Die statistische Analyse erfolgte unter anderem mittels „*Spearman Rank Korrelationskoeffizient*“ (Alusi et al. 2001). Pittock und Mitarbeiter nutzten z. B. die lineare Regression (Pittock et al. 2004). Neben abweichendem Studiendesign und differentem Zweck der ursprünglichen Daten, kann eine Rolle spielen, dass die in der vorliegenden Arbeit genutzten Daten, bis einschließlich Oktober 2008 multizentrisch und prospektiv (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2008) erhoben wurden. Koch und Kollegen kritisierten an der Datenerhebung von Alusi und

Mitarbeitern, dass es zu einem Selektionsbias gekommen sein konnte, da schwerbetroffene Patienten eher in Spezialkliniken therapiert werden (Koch et al. 2007).

Sowohl für das Lebensalter, die Krankheitsdauer, den EDSS als auch das Geschlecht konnte kein Einfluss auf die Inanspruchnahme einer Therapie in der gegenwärtigen Untersuchung aufgezeigt werden. Einerseits könnte sich dies dadurch begründen, dass die Behandlung insgesamt häufig frustrierend ist (Henze et al. 2004, Koch et al. 2007) und andererseits bezüglich des Lebensalters und der Krankheitsdauer, dass die Therapie hypothetisch abhängig vom subjektiven Leidensdruck erfolgen müsste. Außerdem wurden mit den Registerdaten die Gründe für eine nicht vorhandene Therapie nicht untersucht (Flachenecker et al. 2008).

Kognitive Störung

Im betrachteten Kollektiv hatten berentete Patienten häufiger kognitive Beeinträchtigung. Beatty und Mitarbeiter stellten ebenfalls fest, dass diese Symptomatik einen Berentungsgrund darstellt (Beatty et al. 1995).

In der Studienpopulation traten kognitive Störungen eher bei Patienten mit höherem EDSS auf. Die „*Expanded Disability Status Scale*“ ist insensitiv für kognitive Defizite (Kurtzke 1983, Polmann & Rudick 2010).

Die Abhängigkeit der Ausprägung solcher Defizite vom EDSS wird derzeit kontrovers diskutiert. Schulz et al., Alajbegović et al. und Patti et al. konnten einen positiven Zusammenhang, wie in der Stichprobe, eruieren (Schulz et al. 2006, Alajbegović et al. 2009, Patti et al. 2009), wohingegen Maurelli et al. und Ruggieri et al. und Smestad et al. diesen nicht herstellen konnten (Maurelli et al. 1992, Ruggieri et al. 2003, Smestad et al. 2010).

Smestad und Kollegen integrierten in eine populationsbasierte Studie 123 MS-Erkrankte Oslos mit Krankheitsbeginn zwischen 1940 – 1980, die am 1.5.2006 noch lebten. Zum Teil erfolgte eine Aufnahme in das genutzte Register auch retrospektiv. Ziel dieser Analyse war es, das Langzeitoutcome von kognitiven Störungen und Vorhersagevariablen zu evaluieren (Smestad et al. 2010).

Eine Untersuchung an einem ebenfalls kleineren Kollektiv von MS-Patienten mit Kontrollen, die in Lebensalter und Bildungsgrad übereinstimmten, wurde von Maurelli und Mitarbeitern durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen Kognition und klinischer sowie anatomischer Krankheitsschwere zu eruieren, wobei keine Korrelation mit der physischen Krankheitsschwere hergestellt werden konnte (Maurelli et al. 1992).

Sowohl 50 MS-Patienten als auch 50 gesunde Kontrollen wurden bei Ruggieri und Kollegen einer neuropsychologischen Testbatterie, u. a. der „*Wechsler Memory Scale I*“ (Ruggieri et

al. 2003) zugeführt. Es wurden Patienten mit einem EDSS $\leq 3,5$ eingeschlossen. Ziel war es, Patienten mit milder klinischer Behinderung und RRMS zu untersuchen und die Defizite zu quantifizieren, wenn die Krankheit noch nicht mit dem alltäglichen Leben und der Arbeitsfähigkeit interferiert (Ruggieri et al. 2003).

Somit könnten sich die differenten Ergebnisse zwischen aktuell untersuchter Kohorte und Studien durch einen unterschiedlichen Zweck der Erhebungen und ein abweichendes Studiendesign erklären. Die Erhebung der Registerdaten wurde bereits eingehend erläutert.

Spekulativ ist denkbar, dass der beobachtete Einfluss darauf zurückzuführen ist, dass bei Patienten, die eine ausgeprägtere körperliche Behinderung haben, häufiger eine kognitive Testung durchgeführt werden könnte. Des Weiteren wurden kognitive Defizite früher als weniger wichtig gegenüber der körperlichen Behinderung betrachtet (Hoffmann et al. 2007).

Zuzüglich können verschiedene Bereiche der Kognitionen betroffen sein (Litvan et al. 1988, Foong et al. 1997, DeLuca et al. 2004) und es gibt zahlreiche Testbatterien zur Evaluation kognitiver Störungen, wie den „*Symbol Digit Modalities Test*“ (Jongen et al. 2012).

Ohne Einfluss auf die Manifestation kognitiver Störungen blieben im untersuchten Patientenkollektiv die Krankheitsdauer, das Geschlecht sowie das Lebensalter der Patienten. In den Studien von Lynch et al. und Smestad et al. konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Auftreten kognitiver Defizite und Krankheitsdauer gefunden werden (Lynch et al. 2005, Smestad et al. 2010). Bezüglich der Geschlechtspräferenz zeigen sich die Ergebnisse verschiedener Studien uneinheitlich. Keine Abhängigkeit zwischen Geschlecht und Auftreten kognitiver Störungen gab es in der Studie von Smestad und Mitarbeitern (Smestad et al. 2010), wohingegen in einer anderen Untersuchung Männer häufiger betroffen waren (Savettieri et al. 2004). Die letztgenannte Studie fand an einem Kollektiv von 503 Patienten, die von Januar bis September 2001 rekrutiert wurden, statt. Ziel war es, genetische und klinische Variablen, welche mit kognitiven Störungen assoziiert sein können, zu erfassen (Savettieri et al. 2004). Somit könnte die Erklärung der Abweichung erneut im Studiendesign und –ziel zu suchen sein.

In einer anderen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Kognition erhoben werden (Patti et al. 2009). Patti und Kollegen führten ihre Studie lediglich an RRMS-Patienten im Alter zwischen 18 – 50 und einem EDSS $\leq 4,0$ mit dem Ziel, die Prävalenz kognitiver Störungen und deren Relation zu MR-morphologischen Veränderungen bei gering behinderten RRMS-Patienten, zu erheben, durch (Patti et al. 2009). Zur Bestimmung der prädiktiven Variablen in der gegenwärtigen Untersuchung wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, allerdings handelte es sich um ein deutlich größeres

Patientenkollektiv und die genutzten Daten wurden prospektiv als Querschnittsstudie erhoben und sollten die MS in ihrer Gesamtheit und nicht nur ein Symptom erfassen (Flachenecker et al. 2005, Flachenecker et al. 2007, Flachenecker et al. 2008).

Außerdem sollte bedacht werden, dass sich kognitive Störungen unabhängig vom Krankheitsstadium und des Subtypes manifestieren können (Amato et al. 2008), wodurch es hypothetisch zu einer Relativierung des Einflusses von Lebensalter sowie Krankheitsdauer gekommen sein könnte.

Ergänzend sollte diskutiert werden, dass das Kurzzeitgedächtnis und das Sprachvermögen weniger betroffen sind (Rao et al. 1991) und möglicherweise erst bei ausgeprägtem Leidendruck erwähnt werden könnten.

Es ließ sich keine Vorhersage für das Vorliegen einer symptomorientierten Behandlung kognitiver Störungen im Kollektiv herleiten. Möglicherweise weil derzeit noch keine optimale Therapie zur Verfügung steht (Jongen et al. 2012).

Sexuelle Funktionsstörung

Für das Auftreten sexueller Funktionsstörungen und das Vorhandensein einer Therapie wurde das männliche Geschlecht als begünstigender Faktor im Kollektiv erkannt. Mattson und Mitarbeiter sowie Dupont und Kollegen bestätigten diese Feststellung (Mattson et al. 1995, Dupont 1996). Für männliche Patienten mit erektiler Dysfunktion stehen therapeutisch mit Prostaglandinderivaten und Vakuumpumpen wirksame therapeutische Optionen zur Verfügung. Für Frauen hingegen kann lediglich die verminderte Lubrikation mit Hilfe von östrogenhaltigen Salben verbessert werden (Henze et al. 2004).

In der Stichprobe traten sexuelle Dysfunktionen eher bei Patienten auf, die in einer Partnerschaft lebten. Vermutlich ist diese Feststellung darauf zurückzuführen, dass Sexualität zu Partnerschaftsstress führen kann, was Dupont in einer Studie feststellen konnte (Dupont 1996). Mattson und Mitarbeiter konnten zeigen, dass einige Patienten weniger Interesse an Sexualität nach der MS-Diagnose hatten (Mattson et al. 1995).

Es ist möglich, dass es sich in der Studienpopulation um einen relativen Einfluss der Berentung handelt, da ältere Patienten hypothetisch häufiger sexuelle Funktionsstörungen haben könnten und häufiger berentet sein könnten, da sich die Berentung nicht nur aus Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsberentung, sondern auch aus Altersrentnern zusammensetzt. Außerdem ist es möglich, dass die Berentung durch ein anderes vordergründigeres Symptom, wie Spastik oder Ataxie bedingt sein könnte. Es handelt sich hierbei spekulativ am ehesten

um ein Epiphänomen. Abschließend ist keine endgültige Erklärung des Zusammenhangs zwischen sexuellen Funktionsstörungen und Familienstand sowie Berentung möglich.

Bei den derzeit untersuchten Probanden war ein Zusammenhang zwischen EDSS und der Manifestation sexueller Funktionsstörungen nachweisbar, wobei mit höherem EDSS die Symptomatik eher ausgeprägt war. Ein positiver Zusammenhang zwischen Behinderung der unteren Extremität und sexueller Dysfunktion wurde von Fraser und Mitarbeitern berichtet (Fraser et al. 2008), wohingegen Mattson und Mitarbeiter keinen positiven Zusammenhang finden konnten (Mattson et al. 1995). Der Zusammenhang zwischen EDSS und sexuellen Funktionsstörungen wird somit insgesamt kontrovers diskutiert. Typischerweise werden sexuelle Dysfunktionen durch Läsionen im Lumbosakralmark verursacht (Minderhoud et al. 1984).

Um eine teils retro-, teils prospektive Umfrage an einem kleineren Patientenkollektiv mit dem Ziel, die Häufigkeit und die Natur sexueller Funktionsstörungen und die therapeutischen Möglichkeiten bei MS zu erfassen, handelte es sich bei Mattson und Mitarbeitern. Integriert worden sind 36 Männer und 65 Frauen, das Geschlechtsverhältnis w:m lag bei 1,8:1 (Mattson et al. 1995), womit dies niedriger war als in der vorliegenden Untersuchung. Das mittlere Lebensalter bei Mattson und Kollegen war 42 ± 8 Jahre (Mattson et al. 1995) und damit um 3 Jahre geringer als in der gegenwärtigen Studie. Die Zeit seit Diagnosestellung betrug 8 ± 7 Jahre (Mattson et al. 1995) und war 5 Jahre niedriger als die Krankheitsdauer in der jetzigen Studienpopulation. Außerdem wich der Anteil an Patienten mit einer RRMS zwischen Mattson und Kollegen (37%, Mattson et al. 1995) und der kontemporären Untersuchung (47,8%) deutlich ab. Wahrscheinlich erklärt sich so die Abweichung zwischen dieser Studie und untersuchtem Patientenkollektiv.

Eine Mitgliedschaft im DMSG hatte auf die Manifestation dieses Symptoms keinen Einfluss. Eine abschließende Erklärung der Abhängigkeit des Auftretens sexueller Funktionsstörungen von der DMSG-Mitgliedschaft ist derzeit nicht möglich.

In der gegenwärtigen Untersuchung hatte die Krankheitsdauer keinen Einfluss auf die Symptommanifestation. Dieser Zusammenhang wurde auch schon in früheren Studien, in denen keine positive Assoziation festgestellt werden konnte, diskutiert (Minderhoud et al. 1984, Mattson et al. 1995, Fraser et al. 2008). Es könnte eventuell eine Rolle spielen, dass die sexuelle Dysfunktion selten auch als erstes Symptom vorkommt (Betts et al. 1994) oder sekundär durch andere MS-Symptome bedingt ist (Clanet & Brassat 2000).

Ohne Einfluss auf die Symptommanifestation war das Lebensalter der MS-Erkrankten im gegenwärtigen Kollektiv ebenso wie in früheren Studien (Minderhoud et al. 1984, Fraser et al.

2008). Es ist denkbar, dass es hier zu einer gewissen Relativierung gekommen ist. Physiologischerweise treten im Alter vermehrt sexuelle Funktionsstörungen, wie die erektile Dysfunktion, unabhängig von der Multiplen Sklerose auf (Braun et al. 2000). Außerdem ist spekulativ einerseits denkbar, dass im Alter die Sexualität eine weniger wichtige Rolle spielen könnte und sexuelle Funktionsstörungen weniger Relevanz haben könnten und somit weniger erwähnt werden könnten und andererseits die funktionierende Sexualität für jüngere Patienten wichtiger sein könnte, da für sie möglicherweise die Pflege sexueller Kontakte wichtiger sein könnte.

In der Studienpopulation konnte kein Einfluss des EDSS, der Krankheitsdauer, der Berentung und des Lebensalter der Patienten auf die Therapieinanspruchnahme konstatiert werden. Dies könnte möglicherweise dadurch bedingt sein, dass bei schwer betroffenen Patienten zunächst die funktionell einschränkenden Symptome wie Spastik oder Ataxie/Tremor therapiert worden sein könnten. Allerdings ist, bei nach unserem Wissen fehlenden Studien, nur eine Mutmaßung und keine abschließende Erklärung möglich.

5.4 Integrative Betrachtung/Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnten erstmals bezogen auf die Daten des Registers der „*Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft*“ die vielschichtigen Einflussfaktoren auf die Symptommanifestation sowie Inanspruchnahme einer symptomorientierten Therapie bei MS dargestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Manifestation der Symptome als auch das Vorhandensein einer symptomatischen Therapie von zahlreichen Variablen beeinflusst wird.

Außerdem wurde erstmals die Therapiehäufigkeit der Symptome Ataxie und Tremor, kognitiver Störungen, Störungen der Okulomotorik, Dysarthrie/Dysphonie, Dysphagie sowie sonstiger Paroxysmen mit Subklassifizierung in medikamentöse, nicht-medikamentöse und Kombinationsbehandlung aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie dargestellt.

Die vorliegende Analyse wurde an einem großen Kollektiv von 5113 Patienten durchgeführt. Genutzte Daten wurden multizentrisch und nicht überwiegend an Spezialkliniken erhoben, sodass es sich um eine repräsentative Patientengruppe handelte. Unseres Wissens nach gibt es bisher keine Studien anderer Register, die eine Vorhersageformel erstellen.

Die vorliegende Arbeit unterliegt Limitationen. Es handelt sich lediglich um einen Ausschnitt der Registerdaten, da nicht alle zur Verfügung stehenden Fälle im Basisdatensatz die für die Auswertung relevanten Daten enthielten und so möglicherweise eine Art Selektionsbias auftrat. Auf Grund der zentrumsbasierten Datenerhebung ist ebenfalls ein Selektionsbias denkbar. Da nicht alle Datensätze bezüglich aller Variablen vollständig sind, existieren für einzelne Parameter abweichende Bezugsgrößen (Flachenecker et al. 2008).

Außerdem wird in den Registerdaten der Schweregrad eines Symptoms operationalisiert über ein diagnostisches Instrumentarium nicht erfasst. Weitere Fehlerquellen könnten gewesen sein, dass innerhalb der Daten nicht exakt zwischen symptomatischer und alternativkomplementären Therapieverfahren unterschieden wurde und keine Subklassifizierung der nicht-medikamentösen Behandlung in Physiotherapie oder Ähnliches erfolgte, sodass es an dieser Stelle möglicherweise zu Überschneidungen gekommen sein könnte. Außerdem war die Anzahl der vorhandenen Patienten, z. B. bei epileptischen Anfällen, sonstigen Paroxysmen und Dysphagie gering, sodass hier die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt sein könnte. Ebenso verhält es sich mit dem Anteil an symptomatischen Therapien. Bezüglich der Behandlungsoptionen sowie Symptommanifestationen muss auch bedacht werden, dass der Leidensdruck und die Lebensqualität der Patienten nicht abgebildet wurden. Zur Vergleichbarkeit von Therapiehäufigkeiten und Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer symptomorientierten Therapie fehlen derzeit Studien. Des Weiteren war, z. B. bei Miktionsstörungen, lediglich eine Mutmaßung über Ursachen der Ergebnisse möglich, da hier keine weitere Unterteilung in die Art der Störung erfolgte.

Zudem handelte es sich um eine Querschnittsuntersuchung (Flachenecker et al. 2005), weshalb keine Verlaufsbeobachtung möglich war und zukünftig sicherlich von Interesse wäre. Außerdem war das gewählte mathematische Modell nicht optimal, da der Verlaufstyp nach Lublin und Reingold nicht als Einflussvariable herangezogen werden konnte.

Aus den dargestellten Ergebnissen, lassen sich weitere Ideen für zukünftige Untersuchungen ableiten. Sicherlich ist auch die Verlaufskategorie nach Lublin und Reingold für die Vorhersage der Symptommanifestation sowie der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie relevant. Dies sollte in zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden. Außerdem kann die symptomatische Therapie noch subklassifiziert werden, um einen genauen Eindruck davon zu erhalten, welche insbesondere nicht-medikamentöse Therapie der Symptome erfolgt. Es ist ebenfalls von Interesse, die übrigen Symptome, wie Epilepsie, Defäkationsstörungen, Depression oder Schmerzen genauer zu betrachten um auch hier einen

Einblick in die derzeitigen therapeutischen Interventionen zu erhalten. Außerdem ist eine longitudinale Analyse der Daten ab 2008 denkbar, um eventuelle Veränderungen in der Versorgungsstruktur zu erfassen. Zusätzlich ist es möglich, weitere Einflussfaktoren auf die Symptommanifestation bzw. die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie zu identifizieren. Ein Vergleich zwischen prädiktiven Faktoren der symptomatischen mit denen der kausalerorientierten Therapie ist für zukünftige Untersuchungen ebenfalls interessant. Weitere Ideen wären eine Unterteilung des Kollektivs geschlechtsspezifisch oder nach Lebensalter insbesondere bei Symptomen wie sexuellen Funktionsstörungen oder nach Verlaufstyp wie beispielsweise für die Spastik. Außerdem wäre ein nationaler Vergleich zwischen verschiedenen Regionen denkbar, ebenso wäre der Einfluss verschiedener Versorgungsstrukturen (Hausarzt, Facharzt, Spezialeinrichtung) von Interesse.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde auf der Basis des Datensatzes des Registers der „*Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft*“ erstellt. Zur Verfügung standen nach Selektion durch die Einschlusskriterien (Lebensalter, Geschlecht, Krankheitsdauer, EDSS, Verlaufsform, Therapie von MS-Symptomen) 5113 Patientendatensätze.

Ziel war es zu überprüfen, wie häufig sich Symptome innerhalb der Stichprobe manifestieren und ob eine symptomatische Therapie durchgeführt wird. Außerdem sollte die Möglichkeit einer Vorhersage über Symptommanifestation bzw. Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie geprüft werden.

Nach Vorbereitung des Quelldatensatzes erfolgte die statistische Analyse.

Zur Klärung der Fragestellungen wurde als statistische Mittel neben Häufigkeitsverteilungen und deskriptiver Statistik zusätzlich eine multiple lineare Regression durchgeführt. Als mögliche assoziierte Faktoren wurden Lebensalter, Geschlecht, Familienstand, Berentung, Mitgliedschaft im DMSG, EDSS und Krankheitsdauer definiert.

Die Datenanalyse zeigte, dass die der vorgenommenen Querschnittsuntersuchung im Wesentlichen mit der internationalen Fachliteratur vergleichbar war. Im Mittel waren die Patienten $45,3 \pm 11,8$ Jahre alt bei einer Krankheitsdauer von $13,2 \pm 9,8$ Jahren. Das Geschlechtsverhältnis weiblich : männlich lag bei 2,4 : 1. Die häufigste Verlaufsform war der schubförmige Verlauf, die seltenste das klinisch-isolierte Syndrom.

Bei der Analyse der einzelnen Symptome ergaben sich als die fünf häufigsten Fatigue (58,5%), Spastik (52,5%), Miktionsstörungen (51,7%), Ataxie/Tremor (42,2%) und kognitive Störungen (32,3%).

Am häufigsten wurden Spastik (68,5%) sowie epileptische Anfälle (68,8%) therapiert. Am seltensten erfolgte eine Therapie von kognitiven Störungen (19,2%), Störungen der Okulomotorik (15,6%) sowie sexuellen Funktionsstörungen (16,0%).

Bei der Regressionsanalyse zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf die Symptommanifestation und symptomatische Therapie konnte die häufigste Assoziation mit den Symptomen durch den EDSS hergestellt werden (6/6 Symptomen), die zweithäufigste durch die Mitgliedschaft im DMSG (5/6 Symptomen).

Für die symptomatische Therapie konnte der Berentungsstatus als häufigster assoziierter Faktor konstatiert werden (3/6 symptomatische Therapien).

Die Assoziation mit dem größten Regressionskoeffizienten konnte sowohl für das Symptom als auch die Therapie durch das Geschlecht bei sexuellen Funktionsstörungen hergestellt werden. Männer litten eher unter dem Symptom und erhielten wahrscheinlicher eine symptomorientierte Behandlung.

Die seltenste Assoziation sowohl mit den Symptomen als auch der symptomatischen Behandlung konnte durch den Familienstand (1/6 Symptomen, 0/6 Therapien) konstatiert werden.

Es konnte festgestellt werden, dass bei höherem EDSS das Symptom eher vorhanden war und Mitglieder im DMSG wahrscheinlicher unter dem entsprechenden Symptom litten.

Für den Einfluss der Berentung galt, dass Rentner eher eine symptomorientierte Therapie erhielten.

Lediglich bei sexuellen Funktionsstörungen waren Patienten in einer Partnerschaft eher von der Symptomatik betroffen als Alleinlebende.

Einzig für die Therapie des Symptoms kognitiver Störungen konnte kein assoziierter Faktor identifiziert werden.

Es handelt sich um die bisher größte Datenerhebung in Europa. Zukünftig ist eine Untersuchung mit definierten diagnostischen Instrumenten zur Operationalisierung der jeweiligen Symptomausprägung sowie eine Längsschnittuntersuchung wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

Ahlgren, C., Odén, A. & Lycke J. (2011). High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*, 17 (8), 901 – 908.

Alajbegović, A., Loga, N., Tiro, N., Alajbegović, S., Cindro, V. & Hozo, I. (2009). Cognitive and depressive disorders in multiple sclerosis. *Acta Clin Croat*, 48 (1), 3 – 8.

Alonso, A., Cook, S. D., Maghzi, A. H. & Divani, A. A. (2011). A case-control study of risk factors for multiple sclerosis in Iran. *Mult Scler*, 17 (5), 550 – 555.

Alusi, S. H., Worthington, J., Glickmann, S. & Bain, G. P. (2001). A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain*, 124 (4), 720 – 730.

Amarenco, G., Bosc, S. & Boiteau, F. (1996). Urologic complications of multiple sclerosis. 180 cases. *Presse Med*, 25 (22), 1007 – 1010.

Amato, M. P. & Ponziani, G. (2000). A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 21 (4 suppl 2), 831 – 838.

Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Battaglini, M., Bartolozzi, M. L., Stromillo, M. L., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A. & De Stefano, N. (2007). Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 64 (8), 1157 – 1161.

Amato, M. P., Zipoli, V. & Portaccio, E. (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 8 (10), 1585 – 1596.

Apel, A., Greim, B., König, N. & Zettl, U. K. (2006). Frequency of current utilisation of complementary and alternative medicine by patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 253 (10), 1331 – 1336.

Araki, I., Matsui, M., Ozawa, K., Nishimura, M., Kuno, S. & Saida, T. (2002). Relationship between urinary symptoms and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Neurol*, 249 (8), 1010 – 1015.

Araki, I., Matsui, M., Ozawa, K., Takeda, M. & Kuno, S. (2003). Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol*, 169 (4), 1384 – 1387.

Archibald, C. J., McGrath, P. J., Ritvo, P. G., Fisk, J. D., Bhan, V., Maxner, C. E. & Murray, T. J. (1994). Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain*, 58 (1), 89 – 93.

Armutlu, K., Karabudak, R. & Nurlu, G. (2001). Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, 15 (3), 203 – 211.

Auvrey, M., Myin, E. & Spence, C. (2010). The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 34 (2), 214 – 223.

AWMF S1-Leitlinie Chronischer Schmerz (2013), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-036.html>, abgerufen am 7. 07. 2014.

AWMF S2-Leitlinie Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS) (2010), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-034.html>, abgerufen am 07.11.2014.

AWMF S3-Leitlinie Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (2009), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html>, abgerufen am 07.11.2014.

- Bakke, A., Myhr, K. M., Grønning, M. & Nyland, H. (1996). Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis – a cohort study. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 179, 61 – 66.
- Bamer, A. M., Cetin, K., Johnson, K. L., Gibbons, L. E. & Ehde, D. M. (2008). Validation study of prevalence and correlates of depressive symptomatology in multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*, 30 (4), 311 – 317.
- Barbalias, G. A., Liatsikos, E. N., Passakos, C., Barbalias, D. & Sakelaropoulos, G. (2001). Urologic manifestations of multiple sclerosis: proposed treatment algorithms. *Int Urol Nephrol*, 32 (3), 345 – 348.
- Barnes, M. P., Kent, R. M., Semlyen, J. K. & McMullen, K. M. (2003). Spasticity in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*, 17 (1), 66 – 70.
- Bartels, C., Wegrzyn, M., Wiedl, A., Ackermann, V. & Ehrenreich, H. (2010). Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neurosci*, 11, 118. doi:10.1186/1471-2202-11-118.
- Baumstarck-Barrau, K., Simeoni, M. C., Reuter, F., Klemm, I., Aghababian, V., Pelletier, J. & Auquier, P. (2011). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, 11, 17, doi: 10.1186/1471-2377-11-17.
- Baumstarck, K., Butzkueven, H., Fernández, O., Flachenecker, P., Stecchi, S., Idiman, E., Pelletier, J., Boucekine, M. & Auquier, P. (2013). Responsiveness of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire to disability change: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*, 11, 127, doi: 10.1186/1477-7525-11-127.
- Beatty, W. W., Blanco, C. R., Wilbanks, S. L., Paul, R. H. & Hames, K. A. (1995). Demographic, Clinical, and Cognitive Characteristics of Multiple Sclerosis Patients Who Continue to Work. *Neurorehabil Neural Repair*, 9 (3), 167 – 173.

Benedict, R. H., Duquin, J. A., Jurgensen, S., Rudick, R. A., Feitcher, J., Munschauer, F. E., Panzara, M. A. & Weinstock-Guttman, B. (2008). Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler*, 14 (7), 940 – 946.

Benito-León, J., Morales, J. M. & Rivera-Navarro, J. (2002). Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*, 9 (5), 497 – 502.

Bennett, D. S. & Carr, D. B. (2002). Opiophobia as a barrier to the treatment of pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 16 (1), 105 – 109.

Betts, C. D., D'Mellow, M. T. & Fowler, C. J. (1993). Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56 (3), 245 – 250.

Betts, C. D., Jones, S. J., Fowler, C. G. & Fowler, C. J. (1994). Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain*, 117 (6), 1303 – 1310.

Bieniek, M., Altmann, D. R., Davies, G. R., Ingle, G. T., Rashid, W., Sastre-Garriga, J., Thompson, A. J. & Miller, D. H. (2006). Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (9), 1036 – 1039.

Boiko, A., Vorobeychik, G., Paty, D., Devonshire, V. & Sadovnick, D. (2002). Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 59 (7), 1006 – 1010.

Bosma, L., Kragt, J., Polman, C. & Uitdehaag, B. (2013). Walking speed, rather than Expanded Disability Status Scale, relates to long-term patient-reported impact in progressive MS. *Mult Scler*, 19 (3), 326 – 333.

Bove, R. M., Healy, B., Augustine, A., Musallam, A., Gholipour, T. & Chitnis, T. (2012). Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18 (10), 1472 – 1479.

- Braley, T. J. & Chervin, R. D. (2010). Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*, 33 (8), 1061 – 1067.
- Braun, M., Wassmer, G., Klotz, T., Reifenrath, B., Mathers, M. & Engelmann, U. (2000). Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res*, 12 (6), 305 – 311.
- Brichetto, G., Messmer Uccelli, M., Mancardi, G. L. & Solaro, C. (2003). Symptomatic medication use in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 9 (5), 458 – 460.
- Brønnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N. & Stenager, E. (2004). Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 127 (4), 844 – 850.
- Brønnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N. & Stenager, E. (2011). The Danish Multiple Sclerosis Registry. *Scand J Public Health*, 39 (7), 62 – 64.
- Brosius, F. (2008a). Die Basis jeder Analyse: Datendateien erstellen. In F. Brosius (Hrsg.), *SPSS 16 für DUMMMIES* (S. 81 – 106, 2. Auflage). Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Brosius, F. (2008b). Regressionsanalyse – die Königsdisziplin der Statistik. In F. Brosius (Hrsg.), *SPSS 16 für DUMMMIES* (S. 259 – 271, 2. Auflage). Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Brück, W. (2005). The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*, 252 (suppl 5), 3 – 9.
- Bühl, A. (2008). Regressionsanalyse. In A. Bühl, *SPSS 16 Einführung in die moderne Datenanalyse* (S. 357 – 438, 11. Auflage). München: Pearson Studium.
- Burman, J., Raininko, R. & Fagius, J. (2011). Bilateral and recurrent optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 123 (3), 207 – 210.

Calcagno, P., Ruoppolo, G., Grasso, M. G., De Vincentiis, M. & Paolucci, S. (2002). Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand*, 105 (1), 40 – 43.

Campagnolo, D. I. (2008). Paroxysmal Symptoms of Multiple Sclerosis: They Come and They Go. *United spinal's MS scene*.

<http://www.unitedspinal.org/msscene/2008/11/18/paroxysmal-symptoms-of-multiple-sclerosis-they-come-and-they-go/>, abgerufen am 08.11.2014

Çelik, D. B., Poyraz, E. Ç., Bingöl, A., Idiman, E., Ozakbaş, S. & Kaya, D. (2013). Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *J Neurol Sci*, 324 (1-2), 17 – 20.

Cetin, K., Johnson, K. L., Ehde, D. M., Kuehn, C. M., Amtmann, D. & Kraft, G. H. (2007). Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Mult Scler*, 13 (8), 1046 – 1053.

Chancellor, M. B., Anderson, R. U. & Boone, T. B. (2006). Pharmacotherapy for Neurogenic Detrusor Overactivity. *AM J Phys Med Rehabil*, 85 (6), 536 – 545.

Chwastiak, L., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Sullivan, M., Bowen, J. D. & Kraft, G. H. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*, 159 (11), 1862 – 1868.

Clanet, M. G. & Brassat, D. (2000). The Management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol*, 13 (3), 263 – 270.

Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T. & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343 (20), 1430 – 1438.

Confavreux, C. & Compston, A. (2006). The natural history of multiple sclerosis. In A. Compston, C. Confavreux, H. Lassmann, D. Miller, J. Noseworthy, K. Smith & H. Wekerle (Eds.), *McAlpine's multiple sclerosis* (pp.183 – 272, fourth edition). London u.a.: Churchill Livingstone.

Correia de Sa, J. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., O'Riordan, J., Sellebjerg, F., Stankoff, B., Vass, K., Walczak, A., Wiendl, H. & Kieseier, B. C. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*, 4 (3), 139 – 168.

Cottrell, D. A., Kremenchutzky, M., Rice, G. P., Hader, W., Baskerville, J. & Ebers, G. C. (1999). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 122 (4), 641 – 647.

Crawford, P. & Zimmerman, E. E. (2011). Differentiation and diagnosis of tremor. *Am Fam Physician*, 83 (6), 697 – 702.

Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., Syndulko, K., Weinshenker, B. G., Antel, J. P., Confavreux, C., Ellison, G. W., Lublin, F., Miller, A. E., Rao, S. M., Reingold, S., Thompson, A. & Willoughby, E. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122 (5), 871 – 882.

Dahl, O. P., Aarseth, J. H., Myhr, K. M., Nyland, H. & Midgard, R. (2004). Multiple sclerosis in Nord-Trøndelag County, Norway: a prevalence and incidence study. *Acta Neurol Scand*, 109 (6), 378 – 384.

Danesh-Sani, S. A., Rahimdoost, A., Soltani, M., Ghiyasi, M., Haghdooost, N. & Sabzali-Zanjankhah, S. (2013). Clinical assessment of orofacial manifestations in 500 patients with multiple sclerosis. *J Oral Maxillofac Surg*, 71 (2), 290 – 294.

DasGupta, R. & Fowler, C. J. (2003). Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis: Management Strategies. *Drugs*, 63 (2), 153 – 166.

DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J. & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol*, 26 (4), 550 – 562.

DeLuca, G. C., Ramagopalan, S. V., Herrera, B. M., Dymont, D. A., Lincoln, M. R., Montpetit, A., Pugliatti, M., Barnardo, M. C., Risch, N. J., Sadovnick, A. D., Chao, M., Sotgiu, S., Hudson, T. J. & Ebers, G. C. (2007). An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (52), 20896 – 20901.

Demirkiran, M., Sarica, Y., Uguz, S., Yerdelen, D. & Aslan, K. (2006). Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler*, 12 (2), 209 – 214.

De Sèze, M., Ruffion, A., Denys, P., Joseph, P. A., Perrouin-Verbe, B. & International Francophone Neuro-Urological expert study group (2007). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*, 13 (7), 915 – 928.

DeSousa, E. A., Albert, R. H. & Kalman, B. (2002). Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 17 (1), 23 – 29.

Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M. & Krack, P. (2001). The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*, 24 (6), 716 – 735.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012a). Kompetenznetz Multiple Sklerose. Leitlinien zur Diagnose und Therapie der MS.

http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/DGN-KKNMS_MS-LL_20120412_final.pdf, abgerufen am 24.11.2013

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012b). Kapitel Degenerative Erkrankungen. Ataxien des Erwachsenenalters.

<http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2384-11-19-2012-ataxien-des-erwachsenenalters.html>, abgerufen am 24.11.2013

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012c). Kapitel Anfälle und Bewusstseinsstörungen. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter.

<http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2302-ll-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html?q=epilepsie>, abgerufen am 7.07.2014

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012d). Kapitel Kopfschmerzen und andere Schmerzen. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen.

<http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2373-ll62-2012-pharmakologisch-nicht-interventionelle-therapie-chronisch-neuropathischer-schmerzen.html?q=neuropathisch>, abgerufen am 7.07.2014

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014). Kapitel entzündliche und erregerbedingten Krankheiten. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html>, abgerufen am 10.06.2014

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (2013). <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/>, abgerufen am 26.5.2013

Dupont, S. (1996). Sexual function and ways of coping in patients with multiple sclerosis and their partners. *Sex Marital Ther*, 11 (4), 359 – 372.

Dutta, R. & Trapp, B. D. (2011). Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 93 (1), 1 – 12.

Ebers, G.C. (2005). Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol*, 252 (suppl 3), 15 – 20.

Ehde, D. M., Osborne, T. L., Hanley, M. A., Jensen, M. P. & Kraft, G. H. (2006). The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 12 (5), 629 – 638.

Engel, C., Greim, B. & Zettl, U. K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J Neurol*, 254 (suppl 2), 30 – 34.

Eriksson, M., Ben-Menachem, E. & Andersen, O. (2002). Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 8 (6), 495 – 499.

Espinola-Nadurille, M., Colin-Piana, R., Ramirez-Bermudez, J., Lopez-Gomez, M., Flores, J., Arrambide, G. & Corona, T. (2010). Mental disorders in Mexican patients with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 22 (1), 63 – 69.

Finlayson, M. L. & Cho, C. C. (2011). A profile of support group use and need among middle-aged and older adults with multiple sclerosis. *J Gerontol Soc Work*, 54 (5), 475 – 493.

Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J. & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 21 (1), 9 – 14.

Fjeldstad, C., Brittain, D. R., Fjeldstad, A. S. & Pardo, G. (2010). Fatigue and Thermo Sensitivity Affect Physical Activity in Multiple Sclerosis. *J Appl Res*, 10 (3), 108 – 115.

Flabeau, O., Meissner, W. G. & Tison, F. (2010). Multiple system atrophy: current and future approaches to management. *Ther Adv Neurol Disord*, 3 (4), 249 – 263.

Flachenecker, P., Kümpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C. & Toyka, K. V. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 8 (6), 523 – 526.

Flachenecker, P., Zettl, U. K., Götze, U., Haas, J., Schimrigk, S., Elias, W., Pette, M., Eulitz, M., Hennig, M., Bertram, J., Hollweck, R., Neiss, A., Daumer, M., Pitschnau-Michel, D. & Rieckmann, P. (2005). MS-Register in Deutschland. Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Nervenarzt*, 76 (8), 967 – 975.

Flachenecker, P. (2006). Epidemiology of neuroimmunological diseases. *J Neurol*, 253 (suppl 5), 2 – 8.

Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2006). Krankheitsverlauf und Prognose. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 61 – 70, 4. Auflage). München, Jena: Urban & Fischer.

Flachenecker, P., Zettl, U. K., Götze, U., Stuke, K., Elias, W., Eulitz, M., Haas, J., Pette, M., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S. & Rieckmann, P. (2007). MS-Register in Deutschland: Abschließende Ergebnisse der Pilotphase. *Neurol Rehabil*, 13 (4), 193 – 200.

Flachenecker, P. & Stuke, K. (2008). National MS registries. *J Neurol*, 255 (suppl 6), 102 – 108.

Flachenecker, P., Stuke, K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S., Zettl, U. K. & Rieckmann, P. (2008). Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. Ausweitung des Projektes 2005/2006. *Dtsch Arztebl*, 105 (7), 113 – 119.

Flensner, G., Ek, A. C., Landtblom, A. M. & Söderhamn, O. (2008). Fatigue in relation to perceived health: people with multiple sclerosis compared with people in the general population. *Scand J Caring Sci*, 22 (3), 391 – 400.

Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., MacLeod, M. R. & Fallon, M. T. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154 (5), 632 – 642.

Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., Miller, D. H. & Ron, M. A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120 (1), 15 – 26.

Foote, K. D., Seignourel, P., Fernandez, H. H., Romrell, J., Whidden, E., Jacobson, C., Rodriguez, R. L. & Okun, M. S. (2006). Dual electrode thalamic deep brain stimulation for the treatment of posttraumatic and multiple sclerosis tremor. *Neurosurgery*, 58 (4 suppl 2), 280 – 286.

Fraser, C., Mahoney, J. & McGurl, J. (2008). Correlates of Sexual Dysfunction in Men and Women with Multiple Sclerosis. *J Neurosci Nurs*, 40 (5), 312 – 317.

- Ghezzi, A., Montanini, R., Basso, P. F., Zaffaroni, M., Massimo, E. & Cazzullo, C. L. (1990). Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 30 (4), 218 – 223.
- Giovannelli, M., Borriello, G., Prosperini, L. & Pozzilli, C. (2007). Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 21 (4), 331 – 337.
- Goldenberg, M. M. (2012). Multiple sclerosis review. *P T*, 37 (3), 175 – 184.
- Goodin, D. S. (1999). Survey of multiple sclerosis in Northern California. Northern California MS Study Group. *Mult Scler*, 5 (2), 78 – 88.
- Goodin, D. S., Reder, A. T., Ebers, G. C., Cutter, G., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D., Rametta, M., Beckmann, K., DeSimone, T. M. & Knappertz, V. (2012). Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*, 78 (17), 1315 – 1322.
- Goodkin, D. E., Hertsgaard, D. & Rudick, R. A. (1989). Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis. Implications for clinical trials. *Arch Neurol*, 46 (10), 1107 – 1112.
- Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Razzolini, L. & Amato, M. P. (2010). Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 31 (suppl 2), 227 – 230.
- Graves, J. & Balcer, L. J. (2010). Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol*, 4, 1409 – 1422.
- Greene, Y. M., Tariot, P. N., Wishart, H., Cox, C., Holt, C. J., Schwid, S. & Novinsky, J. (2000). A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol*, 20 (3), 350 – 356.

Haag, P., Hanhart, N. & Müller, M. (2008). Andrologie – Sterilität – Sterilisation. In Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis (S. 373 – 381, 4. Auflage). Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.

Hadjimichael, O., Vollmer, T. & Oleen-Burkey, M. (2008). Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*, 6, 100, doi: 10.1186/1477-7525-6-100.

Hakim, E. A., Bakheit, A. M., Bryant, T. N., Roberts, M. W., McIntosh-Michaelis, S. A., Spackman, A. J., Martin, J. P. & McLellan, D. L. (2000). The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil*, 22 (6), 288 – 293.

Hartelius, L., Runmarker, B. & Andersen, O. (2000). Prevalence and characteristics of dysarthria in a multiple-sclerosis incidence cohort: relation to neurological data. *Folia Phoniatr Logop*, 52 (4), 160 – 177.

Heesen, C., Berger, B., Hamann, J. & Kasper, J. (2006). Empowerment, Adhärenz, evidenzbasierte Patienteninformation und partizipative Entscheidungsfindung bei MS – Schlagworte oder Wegweiser? *Neurol Rehabil* 12 (4), 232 – 238.

Heidler, S., Mert, C., Wehrberger, C., Temml, C., Ponholzer, A., Rauchenwald, M. & Madersbacher, S. (2010). Impact of overactive bladder symptoms on sexuality in both sexes. *Urol Int*, 85 (4), 443 – 446.

Hein, T. & Hopfmüller, W. (2000). Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*, 71 (4), 288 – 294.

Hemmett, L., Holmes, J., Barnes, M. & Russell, N. (2004). What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM*, 97 (10), 671 – 676.

Hennessey, A., Robertson, N. P., Swinger, R. & Compston, D. A. (1999). Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 246 (11), 1027 – 1032.

- Henze, T., Pette, M., Rieckmann, P. & MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (2004). Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt*, 75, 2 – 39.
- Henze, T., Toyka, K.V., Rieckmann, P. & MS Therapy Consensus Group (2006). Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*, 56 (2), 78 – 105.
- Henze, T., Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2013). Bedeutung und Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 84, 214 – 222.
- Hinds, J. P., Eidelman, B. H. & Wald, A. (1990). Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology*, 98 (6), 1538 – 1542.
- Hoffmann, F. A & Block, A. (2006). Symptomatische Therapie. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 199 – 246, 4. Auflage). München, Jena: Urban & Fischer.
- Hoffmann, S., Tittgemeyer, M. & von Cramon, D. Y. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 20 (3), 275 – 280.
- Hoffmann, S., Vitzthum, K., Mache, S., Spallek, M., Quarcoo, D., Groneberg, D. A. & Uibel, S. (2009). Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Prakt Arb med*, 17, 12 – 18.
- Hooper, J., Taylor, R., Pentland, B. & Whittle, I. R. (1998). Rater reliability of Fahn's tremor rating scale in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 79 (9), 1076 – 1079.
- Houzen, H., Niino, M., Hata, D., Nakano, F., Kikuchi, S., Fukazawa, T. & Sasaki, H. (2008). Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult Scler*, 14 (7), 887 – 892.

Iaffaldano, P., Viterbo, R. G., Paolicelli, D., Lucchese, G., Portaccio, E., Goretti, B., Drenzo, V., D'Onghia, M., Zoccolella, S., Amato, M. P. & Trojano, M. (2012). Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One*, 7 (4), doi: 10.1371/journal.pone.0035843

Induruwa, I., Constantinescu, C. S. & Gran B. (2012). Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J Neurol Sci*, 323 (1 – 2), 9 – 15.

Iriarte, J., Subirá, M. L. & Castro, P. (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler*, 6 (2), 124 – 130.

Jennum, P., Frederiksen, J. L., Wanscher, B. & Kjellberg, J. (2013). The socioeconomic consequences of optic neuritis with and without multiple sclerosis: a controlled national study. *Acta Neurol Scand*, 127 (4), 242 – 250.

Jongen, P. J., Ter Horst, A. T. & Brands, A. M. (2012). Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *Minerva Med*, 103 (2), 73 – 96.

Kalia, L. V. & O'Connor, P. W. (2005). Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11 (3), 322 – 327.

Kalsi, V. & Fowler, C. J. (2005). Therapy Insight: Bladder dysfunction associated with multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Urol*, 2 (10), 492 – 501.

Kalsi, V., Gonzales, G., Popat, R., Apostolidis, A., Elneil, S., DasGupta, P. & Fowler, J. C. (2007). Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 62 (5), 452 – 457.

Keane, J. R. (2005). Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Arch Neurol*, 62 (5), 714 – 717.

Khan, F., Pallant, J. F., Shea, T. L. & Wishaw, M. (2009). Multiple sclerosis: prevalence and factors impacting bladder and bowel function in an Australian community cohort. *Disabil Rehabil*, 31 (19), 1567 – 1576.

Kheder, A. & Nair, K. P. (2012). Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol*, 12 (5), 289 – 298.

Kingwell, E., van der Kop, M., Zhao, Y., Shirani, A., Zhu, F., Oger, J. & Tremlett, H. (2012). Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83 (1), 61 – 66.

Klauer, T., Zettl, U. K. & Schneider, W. (2004). Krankheitsbewältigung bei multipler Sklerose. Konzepte, Befunde und Ansatzpunkte psychologischer Intervention. *Psychotherapeut*, 49, 397 – 405.

Klauer, T. & Zettl, U. K. (2008). Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol*, 255 (suppl 6), 87 – 92.

Klotz, L., Gold, R., Hemmer, B., Korn, T., Zipp, F., Hohlfeld, R., Kieseier, B. C. & Wiendl, H. (2011). Diagnostik der Multiplen Sklerose 2010 Revision der McDonald-Kriterien. *Nervenarzt*, 82, 1302 – 1309.

Kobelt, G., Lindgren, P., Smala, A., Bitsch, A., Haupts, M., Kölmel, H. W., König, N., Rieckmann, P. & Zettl, U. K. (2001). Costs and quality of life in multiple sclerosis. An observational study in Germany. *HEPAC*, 2, 60 – 68.

Kobelt, G. (2006). Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ*, 7 (suppl 2), 24 – 33.

Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Elias, W. G., Flachenecker, P., Freidel, M., König, N., Limmroth, V. & Straube, E. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*, 7 (suppl 2), 34 – 44.

Koch, M., Mostert, J., Heersema, D. & De Keyser, J. (2007). Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*, 254 (2), 133 – 145.

Koch-Henriksen, N. (1999). The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler*, 5 (4), 293 – 296.

Koch-Henriksen, N. & Sorensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 9 (5), 520 – 32.

Koldewijn, E. L., Hommes, O. R., Lemmens, W. A., Debruyne, F. M. & van Kerrebroeck, P. E. (1995). Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*, 154 (1), 169 – 173.

Krentz, H. (2008). Regressionanalyse. In H. Krentz (Hrsg.), *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin, Band 2: Schließende Statistische Analysen* (S. 132 – 164, 2. Auflage). Aachen: Shaker Verlag.

Krentz, A. (2012). Alleinlebende in Baden-Württemberg. Ergebnisse des Mikrozensus 2011. *Statistisches Monatsheft Baden-Württemberg*, 11/2012, S. 16 – 22.

Kroencke, D. C., Lynch, S. G. & Denney, D. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler*, 6 (2), 131 – 136.

Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G. & Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 45 (4), 435 – 437.

Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J. & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46 (10), 1121 – 1123.

Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., Pai, L.Y., Muenz, L. R., He, D., Benedict, R. H., Goodman, A., Rizvi, S., Schwid, S. R., Weinstock-Guttman, B., Westervelt, H. J. & Wishart, H. (2011). Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 76 (17), 1500 – 1507.

Kunesch, E., Zettl, U. K. & Classen, J. (2001). Diagnostik, Klassifikation und Therapie paroxysmaler Symptome bei der Multiplen Sklerose. In U. K. Zettl & E. Mix (Hrsg.), *Multiple Sklerose. Kausalarorientierte, symptomatische und rehabilitative Therapie* (S. 199 – 209). Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 (11), 1444 – 1452.

Labiano-Fontcuberta, A. & Benito-León, J. (2012). Understanding Tremor in Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathological Anatomy, and Pharmacological and Surgical Approaches to Treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 2, pii: tre-02-109-765-2.

Lassmann, H. & van Horssen, J. (2011). The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett*, 585 (23), 3715 – 3723.

Lerdal, A., Celius, E. G. & Moum, T. (2003). Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 9 (5), 509 – 514.

Levin, L. I., Munger, K. L., O'Reilly, E. J., Falk, K. I. & Ascherio, A. (2010). Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 67 (6), 824 – 830.

Lill, C. M. & Zipp, F. (2012). Genetisches Profil der Multiplen Sklerose: Risikogene und die “dunkle Materie”. *Nervenarzt*, 83, 705 – 713.

Littig, E., Schmidt, R. M. & Hoffmann, F. A. (2006). Differentialdiagnose, Sonderformen und Diagnosesicherung. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 81 – 107, 4. Auflage). München, Jena: Urban & Fischer.

Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P. & Martinez, J. M. (1988). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 45 (3), 281 – 285.

Lo, A. C., Hadjimichael, O. & Vollmer, T. L. (2005). Treatment patterns of multiple sclerosis patients: a comparison of veterans and non-veterans using the NARCOMS registry. *Mult Scler*, 11 (1), 33 – 40.

Locatelli, G., Wörtge, S., Buch, T., Ingold, B., Frommer, F., Sobottka, B., Krüger, M., Karram, K., Bühlmann, C., Bechmann, I., Heppner, F. L., Waisman, A. & Becher, B. (2012). Primary oligodendrocyte death does not elicit anti-CNS immunity. *Nat Neurosci*, 15, 543 – 550.

Lublin, F. D. & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 46 (4), 907 – 911.

Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M. & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 47 (6), 707 – 717.

Lucchinetti, C. F., Popescu, B. F., Bunyan, R. F., Moll, N. M., Roemer, S. F., Lassmann, H., Brück, W., Parisi, J. E., Scheithauer, B. W., Giannini, C., Weigand, S. D., Mandrekar, J. & Ransohoff, R. M. (2011). Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 365 (23), 2188 – 2197.

Luckey, D., Bastakoty, D. & Mangalam, A. K. (2011). Role of HLA class II genes in susceptibility and resistance to multiple sclerosis: studies using HLA transgenic mice. *J Autoimmun*, 37 (2), 122 – 128.

Lynch, S. G., Parmenter, B. A. & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11 (4), 469 – 476.

Majmudar, S. & Schiffer, R. B. (2009). Why Depressions Goes Unrecognized in Multiple Sclerosis Patients. *Int J MS Care*, 11, 154 – 159.

Marrie, R. A., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D. & Vollmer, T. (2007). Validation of the NARCOMS registry: diagnosis. *Mult Scler*, 13 (6), 770 – 775.

Mattson, D., Petrie, M., Srivastava, D. K. & McDermott, M. (1995). Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol*, 52 (9), 862 – 868.

Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., Martelli, A., Sibilla, L. & Savoldi, F. (1992). Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol scand*, 86 (2), 124 – 128.

Mäurer, M., Ortler, S., Baier, M., Meergans, M., Scherer, P., Hofmann, W. & Tracik, F. (2013). Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 19 (5), 631 – 638.

McClurg, D., Ashe, R., Marshall, K. & Lowe-Strong, A. (2004). Bladder dysfunction and multiple sclerosis: a novel approach. *Way ahead*, 8 (1), 8 – 9.

McClurg, D., Hagen, S., Hawkins, S. & Lowe-Strong, A. (2011). Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. *Mult Scler*, 17 (2), 223 – 233.

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y. & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, 50 (1), 121 – 127.

McDonald, I. & Compston, A. (2006). The symptoms and signs of multiple sclerosis. In A. Compston, C. Confavreux, H. Lassmann, D. Miller, J. Noseworthy, K. Smith & H. Wekerle (Eds.), *McAlpine's multiple sclerosis* (pp. 287 – 346, fourth edition). London u.a.: Churchill Livingstone.

Merrison, A. F. A. & Fuller, G. (2003). Treatment options for trigeminal neuralgia. The evidence is poor for most non-drug options, but such treatments are needed. *BMJ*, 327 (7428), 1360 – 1361.

Miletic, S., Toncev, G., Jevdjic, J., Jovanovic, B. & Canovic, D. (2011). Fatigue and Depression in Multiple Sclerosis: Correlation with Quality of Life. *Arch Biol Sci*, 63 (3), 617 – 622.

Miller, D., McDonald, I. & Smith, K. (2006). The diagnosis of multiple sclerosis. In A. Compston, C. Confavreux, H. Lassmann, D. Miller, J. Noseworthy, K. Smith & H. Wekerle (Eds.), *McAlpine's multiple sclerosis* (pp. 347 – 388, fourth edition). London u.a.: Churchill Livingstone.

Miller, D. H. & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 6 (10), 903 – 912.

Miller, D. H., Weinshenker, B. G., Filippi, M., Banwell, B. L., Cohen, J. A., Freedman, M. S., Galetta, S. L., Hutchinson, M., Johnson, R. T., Kappos, L., Kira, J., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Montalban, X., Panitch, H., Richert, J. R., Reingold, S. C. & Polman, C. H. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 14 (9), 1157 - 1174.

Mills, R. J., Yap, L. & Young, C. A. (2007). Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD005029.

Mills, R. J. & Young, C. A. (2008). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM*, 101 (1), 49 – 60.

Mills, R. J. & Young, C. A. (2011). The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17 (5), 604 – 612.

Minden, S. L., Frankel, D., Hadden, L., Perloff, J., Srinath, K. P. & Hoaglin, D. C. (2006). The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Mult Scler*, 12 (1), 24 – 38.

Minderhoud, J. M., Leemhuis, J. G., Kremer, J., Laban, E. & Smits, P. M. (1984). Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 70 (4), 299 – 306.

Mix, E., Meyer-Rienecker, H., Hartung, H. P. & Zettl, U. K. (2010). Animal models of multiple sclerosis--potentials and limitations. *Prog Neurobiol*, 92 (3), 386 – 404.

- Moghtaderi, A., Rakhshanizadeh, F. & Shahraki-Ibrahimi, S. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in southeastern Iran. *Clin Neurol Neurosurg*, 115 (3), 304 – 308.
- Mohr, D. C., Hart, S. L., Fonareva, I. & Tasch, E. S. (2006). Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler*, 12 (2), 204 – 208.
- Motl, R. W., McAuley, E., Snook, E. M. & Gliottoni, R. C. (2009). Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychol Health Med*, 14 (1), 111 – 124.
- Müller, M. J. (2011). Sexuelle Funktionsstörungen. Wenn Psychopharmaka das Liebesleben lähmen. *Neurotransmitter*, 2, 52 – 59.
- Müller-Lissner, S. (2009). Obstipation – Pathophysiologie, Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl Int*, 106 (25), 424 – 431.
- Muller, N. (2010). Overactive Bladder in Middle Age Women: The Frustration of Baby Boomers with OAB Symptoms. *Ann Urol*, 1 (1), 1 – 8.
- Murphy, A. M., Bethoux, F., Stough, D. & Goldman, H. B. (2012). Prevalence of stress urinary incontinence in women with multiple sclerosis. *Int Neurourol J*, 16 (2), 86 – 90.
- Nagaraj, K., Taly, A. B., Gupta, A., Prasad, C. & Christopher, R. (2013). Prevalence of fatigue in patients with multiple sclerosis and its effect on the quality of life. *J Neurosci Rural Pract*, 4 (3), 278 – 282.
- Nakipoglu, G. F., Kaya, A. Z., Orhan, G., Tezen, O., Tunc, H., Ozgirgin, N. & Ak, F. (2009). Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, 16 (10), 1321 – 1324.
- NARCOMS 2013. www.narcoms.org, abgerufen am 05.05.2013

- Niestroy, A., Rucker, J. C. & Leigh, R. J. (2007). Neuro-ophthalmologic aspects of multiple sclerosis: Using eye movements as a clinical and experimental tool. *Clin Ophthalmol*, 1 (3), 267 – 272.
- Nortvedt, M. W., Riise, T., Myhr, K. M., Landtblom, A. M., Bakke, A. & Nyland, H. I. (2001). Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler*, 7 (4), 231 – 235.
- Nortvedt, M. W., Riise, T., Frugård, J., Mohn, J., Bakke, A., Skår, A. B., Nyland, H., Glad, S. B. & Myhr, K. M. (2007). Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler*, 13 (1), 106 – 112.
- Noseworthy, J., Miller, D. & Compston, A. (2006). The treatment of symptoms in multiple sclerosis and the role of rehabilitation. In A. Compston, C. Confavreux, H. Lassmann, D. Miller, J. Noseworthy, K. Smith & H. Wekerle (Eds.), *McAlpine's multiple sclerosis* (pp.701–728, fourth edition). London u.a.: Churchill Livingstone.
- Obermann, M. (2010). Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord*, 3 (2), 107 – 115.
- Oken, B. S., Kishiyama, S., Zajdel, D., Bourdette, D., Carlsen, J., Haas, M., Hugos, C., Kraemer, D. F., Lawrence, J. & Mass, M. (2004). Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*, 62 (11), 2058 – 2064.
- Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Hauser, S. L. & Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72 (9), 800 – 805.
- Orasanu, B., Frasare, H., Wyman, A. & Mahajan, S. T. (2013). Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2 (2), 117 – 123.
- Otero-Romero, S., Roura, P., Solà, J., Altimiras, J., Sastre-Garriga, J., Nos, C., Vaqué, J., Montalban, X. & Bufill, E. (2013). Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler*, 19 (2), 245 – 248.

Pandyan, A. D., Johnson, G. R., Price, C. I., Curless, R. H., Barnes, M. P. & Rodgers, H. (1999). A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*, 13 (5), 373 – 383.

Patejdl, R., Tesar, S. & Zettl, U. K. (2014). Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica und spastische Bewegungsstörungen: Spezifische Symptomkontrolle und Lebensqualität. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 82, 373 – 385.

Patten, S. B., Metz, L. M. & Reimer, M. A. (2000). Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler*, 6 (2), 115 – 120.

Patti, F., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Goretti, B., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Brescia Morra, V., Lo Fermo, S., Picconi, O. & Luccichenti, G; COGIMUS Study Group (2009). Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*, 15 (7), 779 – 788.

Patti, F., Amato, M. P., Bastianello, S., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Goretti, B., Gallo, P., Morra, V. B., Lo Fermo, S., Picconi, O., Tola, M. R. & Trojano, M. (2010). Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 16 (1), 68 – 77.

Patti, F. (2012). Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 21 (11), 1679 – 1699.

Penner, I. K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L. & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*, 15 (12), 1509 – 1517.

Peters, T. J., Somerset, M., Campbell, R. & Sharp, D. J. (2003). Variables associated with attendance at, and the perceived helpfulness of, meetings for people with multiple sclerosis. *Health Soc Care Community*, 11 (1), 19 – 26.

Petersen, G., Wittman, R., Arndt, V. & Göppfarth, D. (2014). Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Nervenarzt*, 85, 990 – 998.

Pfau, G., Brinkers, M., Treuheit, T., Kretzschmar, M., Sentürk, M. & Hachenberg, T. (2012). Misoprostol as a therapeutic option for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Pain Med*, 13 (10), 1377 – 1378.

Pfleger, C. C., Flachs, E. M. & Koch-Henriksen, N. (2010). Social consequences of multiple sclerosis. Part 2. Divorce and separation: a historical prospective cohort study. *Mult scler*, 16 (7), 878 – 882.

Pittock, S. J., McClelland, R. L., Mayr, W. T., Rodriguez, M. & Matsumoto, J. Y. (2004). Prevalence of Tremor in Multiple Sclerosis and Associated Disability in the Olmsted County Population. *Mov Disord*, 19 (12), 1482 – 1485.

Piwko, C., Desjardins, O. B., Bereza, B. G., Machado, M., Jaszewski, B., Freedman, M. S., Einarson, T. R. & Iskedjian, M. (2007). Pain due to multiple sclerosis: analysis of the prevalence and economic burden in Canada. *Pain Res Manag*, 12 (4), 259 – 265.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G. & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol*, 58 (6), 840 – 846.

Polman, C. H. & Rudick, R. A. (2010). The Multiple Sclerosis Functional Composite. A clinically meaningful measure of disability. *Neurology*, 74 (17 suppl 3), 8 – 15.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B. & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*, 69 (2), 292 – 302.

Porru, D., Campus, G., Garau, A., Sorgia, M., Pau, A. C., Spinici, G., Pischedda, M. P., Marrosu, M. G., Scarpa, R. M. & Usai, E. (1997). Urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: is there a relation with disease-related parameters? *Spinal cord*, 35 (1), 33 – 36.

Poser, S. & Ritter, G. (1980). *Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und Praxis*. Stuttgart: Schattauer-Verlag. Modifiziert aus: Schmidt, R. M. & Hoffmann, F. A. (2006). *Klinik der Multiplen Sklerose*. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 55 – 60, 4. Auflage). München, Jena: Urban & Fischer.

Preziosi, G., Raptis, D. A., Raeburn, A., Thiruppathy, K., Panicker, J. & Emmanuel, A. (2013). Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25 (9), 1044 – 1050.

Racke, M. K. (2009). Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*, 12 (4), 215 – 220.

Ramagopalan, S. V., Byrnes, J. K., Orton, S. M., Dymment, D. A., Guimond, C., Yee, I. M., Ebers, G. C. & Sadovnick, A. D. (2010). Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype. *Eur J Neurol*, 17 (4), 634 – 637.

Ramsaransing, G. S. & De Keyser, J. (2006). Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand*, 113 (6), 359 – 369.

Rao, S. M., Leo, G. J., Bernadin, L. & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41 (5), 685 – 691.

Riazi, A., Hobart, J. C., Fitzpatrick, R., Freeman, J. A., Thompson, A. J. (2003). Socio-demographic variables are limited predictors of health status in multiple sclerosis. *J Neurol*, 250 (9), 1088 – 1093.

Rieckmann, P. & MS-Therapie Konsusgruppe (MSTKG) (1999). Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Nervenarzt*, 70, 371 – 386.

- Rieckmann, P., Toyka, K. V. & MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (2004). Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *J Neurol*, 251 (11), 1329 – 1339.
- Rieckmann, P. & MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (2006). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiple Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen. *Nervenarzt*, 77, 1506 – 1518.
- Risberg, G., Aarseth, J. H., Nyland, H., Lauer, K., Myhr, K. M. & Midgard, R. (2011). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County: a cross-sectional population-based study in a landlocked county of Eastern Norway. *Acta Neurol Scand*, 124 (4), 250 – 257.
- Rizzo, M. A., Hadjimichael, O. C., Preiningerova, J. & Vollmer, T. L. (2004). Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 10 (5), 589 – 595.
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*, 22 (2), 117 – 139.
- Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settiani, N. & Piccoli, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand*, 108 (5), 323 – 326.
- Sahebalzamani, M., Zamiri, M. & Rashvand F. (2012). The effects of self-care training on quality of life in patients with multiple sclerosis. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 17 (1), 7 – 11.
- Salter, A. R., Tyry, T., Vollmer, T., Cutter, G. R. & Marrie, R. A. (2013). "Seeing" in NARCOMS: a look at vision-related quality of life in the NARCOMS registry. *Mult Scler*, 19 (7), 953 – 960.
- Sanders, A. S., Foley, F. W., LaRocca, N. G. & Zemon, V. (2000). The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire-19 [MSISQ-19]. *Sex Disabil*, 18 (1), 3 – 26.

Savettieri, G., Messina, D., Andreoli, V., Bonavita, S., Caltaqirone, C., Cittadella, R., Farina, D., Fazio, M. C., Girlanda, P., Le Pira, F., Liquori, M., Lugaresi, A., Noncentini, U., Reggio, A., Salemi, G., Tedeschi, G., Trojano, M., Valentino, P. & Quattrone, A. (2004). Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*, 251 (10), 1208 – 1214.

Saxena, V. S. & Nadkarni, V. V. (2011). Nonpharmacological treatment of epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*, 14 (3), 148 – 152.

Sbardella, E., Petsas, N., Tona, F., Prosperini, L., Raz, E., Pace, G., Pozzilli, C. & Pantano, P. (2013). Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One*, 8 (5), e63250.

Schapiro, R. T. (2009). The symptomatic management of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*, 12 (4), 291 – 295.

Schifferdecker, M. (2006). Psychische Veränderungen - Krankheitsbewältigung - Patientenführung. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 333 – 347, 4. Auflage). München, Jena: Urban & Fischer.

Schmidt, R. M. & Hoffmann, F. A. (2006). Klinik der Multiplen Sklerose. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 55 – 60, 4. Auflage). München, Jena: Urban & Fischer.

Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A. & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol*, 253 (8), 1002 – 1010.

Schwartz, C. E., Laitin, E., Brotman, S. & LaRocca, N. (1999). Utilization of unconventional treatments by persons with MS: is it alternative or complementary? *Neurology*, 52 (3), 626 – 629.

Schwartz, S. R., Cohen, S. M., Dailey, S. H., Rosenfeld, R. M., Deutsch, E. S., Gillespie, M. B., Granieri, E., Hapner, E. R., Kimball, C. E., Krouse, H. J., McMurray, J. S., Medina, S., O'Brien, K., Ouellette, D. R., Messinger-Rapport, B. J., Stachler, R. J., Strode, S., Thompson, D. M., Stemple, J. C., Willging, J. P., Cowley, T., McCoy, S., Bernad, P. G. & Patel, M. M. (2009). Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 141 (3 suppl 2), 1 – 31.

Sellars, C., Hughes, T. & Langhorne, P. (2002). Speech and language therapy for dysarthria due to nonprogressive brain damage: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil*, 16 (1), 61 – 68.

Shaygannejad, V., Ashtari, F., Zare, M., Ghasemi, M., Norouzi, R. & Maghzi, H. (2013). Seizure characteristics in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci*, 18 (suppl 1), 74 – 77.

Shinto, L., Yadav, V., Morris, C., Lapidus, J. A., Senders, A. & Bourdette, D. (2006). Demographic and health-related factors associated with complementary and alternative medicine (CAM) use in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 12 (1), 94 - 100.

Simmons, R. D., Tribe, K. L. & McDonald, E. A. (2010). Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol.*, 257 (6), 926 - 936.

Simpson, S. Jr, Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I. & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 (10), 1132 – 1141.

Skokou, M., Soubasi, E. & Gourzis, P. (2012). Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations. *ISRN Neurol*, [Epub ahead of print] DOI: 10.5402/2012/427102

Skovgaard, L., Nicolajsen, P. H., Pedersen, E., Kant, M., Fredrikson, S., Verhoef, M. & Meyrowitsch, D. W. (2012). Use of Complementary and Alternative Medicine among People with Multiple Sclerosis in the Nordic Countries. *Autoimmune Dis*, [Epub ahead of print] 2012:841085, DOI: 10.1155/2012/841085

Smestad, C., Sandvik, L., Landrø, N. I. & Celius, E. G. (2010). Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 17 (3), 499 – 505.

Smith, M. M. & Arnett, P. A. (2005). Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11 (5), 602 – 609.

Sokic, D. V., Stojasavljevic, N., Drulovic, J., Dujmovic, I., Mesaros, S., Ercegovic, M., Peric, V., Dragutinovic, G. & Levic, Z. (2001). Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*, 42 (1), 72 – 79.

Sokol, C. & Hoppenworth, U. (2006). Coping: Eine Balance zwischen Krankheitsbewältigung und Abwehr. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 371 – 377, 4. Auflage). München, Jena: Urban & Fischer.

Spatt, J., Chaix, R. & Mamoli, B. (2001). Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol*, 248 (1), 2 – 9.

Stankoff, B., Waubant, E., Confavreux, C. & French Modafinil Study Group (2005). Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*, 64 (7), 1139 – 1143.

Starck, M., Albrecht, H., Pöhlmann, W., Dieterich, M. & Straube, A. (2010). Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol*, 257 (3), 322 – 327.

Strober, L. B. & Arnett, P. A. (2005). An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*, 20 (5), 631 – 646.

Stuke, K., Flachenecker, P., Zettl, U. K., Elias, W. G., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S. & Rieckmann, P. (2009). Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol*, 256 (11), 1932 – 1935.

Tanriverdi, D., Okanli, A., Sezgin, S. & Ekinçi, M. (2010). Quality of life in patients with multiple sclerosis in Turkey: relationship to depression and fatigue. *J Neurosci Nurs*, 42 (5), 267 – 273.

Tinghög, P., Hillert, J., Kjeldgård, L., Wiberg, M., Glaser, A. & Alexanderson, K. (2013). High prevalence of sickness absence and disability pension among multiple sclerosis patients: a nationwide population-based study. *Mult Scler*, 19 (14), 1923 – 1930.

Thomas, F. J. & Wiles, C. M. (1999). Dysphagia and nutritional status in multiple sclerosis. *J Neurol*, 246 (8), 677 – 682.

Thompson, A. J., Polman, C. H., Miller, D. H., McDonald, W. I., Brochet, B., Filippi, M., Montalban, X. & De Sá, J. (1997). Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 120, 1085 – 1096.

Thompson, A. J., Jarrett, L., Lockley, L., Marsden, J. & Stevenson, V. L. (2005). Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (4), 459 – 463.

Thurtell, M. J., Joshi, A. C., Leone, A. C., Tomsak, R. L., Kosmorsky, G. S., Stahl, J. S. & Leigh, R. J. (2010). Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 67 (5), 676 – 680.

Trate, D. M., Parkman, H. P. & Fisher, R. S. (1996). Dysphagia. Evaluation, diagnosis, and treatment. *Prim Care*, 23 (3), 417 – 432.

Tremlett, H., Paty, D. & Devonshire, V. (2006). Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*, 66 (2), 172 – 177.

Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., Wessel, K., Bryer, A., Diener, H. C., Massaquoi, S., Gomez, C. M., Coutinho, P., Ben Hamida, M., Campanella, G., Filla, A., Schut, L., Timann, D., Honnorat, J., Nighoghossian, N. & Manyam, B. (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*, 145 (2), 205 – 211.

- Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C. & Cruccu, G. (2013). A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*, 260 (2), 351 – 367.
- Tumani, H., Deisenhammer, F., Giovannoni, G., Gold, R., Hartung, H. P., Hemmer, B., Hohlfeld, R., Otto, M., Stangel, M., Wildemann, B. & Zettl, U. K. (2011). Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol*, 70 (3), 520.
- Wang, J. L., Reimer, M. A., Metz, L. M. & Patten, S. B. (2000). Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Med*, 30 (4), 309 – 317.
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. & Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 (1), 133 – 146.
- Weinshenker, B. G., Penman, M., Bass, B., Ebers, G. C. & Rice, G. P. (1992). A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology*, 42 (8), 1468 – 1471.
- Weinshenker, B. G. (1999). Databases in MS research: pitfalls and promises. *Mult Scler*, 5 (4), 206 – 211.
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A. & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*, 254 (suppl 2), 35 – 42.
- Winkelmann, A., Löbermann, M., Reisinger, E. C. & Zettl, U. K. (2011). Multiple Sklerose und Infektionskrankheiten. *Akt Neurol*, 38, 339 – 350.
- Wootla, B., Eriguchi, M. & Rodriguez, M. (2012). Is Multiple Sclerosis an Autoimmune Disease? *Autoimmune Dis*, [Epub ahead of print] 2012:969657, DOI: 10.1155/2012/969657
- Yadav, V. & Bourdette, D. (2006). Complementary and Alternative Medicine: Is There a Role in Multiple Sclerosis? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 6 (3), 259 – 267.

Yamout, B., Itani, S., Arabi, A., Hamzeh, D. & Yaghi, S. (2010). Prognostic factors of multiple sclerosis in Lebanon. *Int J Neurosci*, 120 (3), 206 – 210.

Yates, T. J. & Crawley, F. (2010). Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis masquerading as transient ischaemic attacks. *BMJ Case Rep*, pii: bcr0320102831, DOI: 10.1136/bcr.03.2010.2831

Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Legg, N. J., Bydder, G. M. & Steiner, R. E. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 2 (8255), 1063 – 1066.

Zettl, U. K., Stüve, O. & Patejdl, R. (2012). Immune-mediated CNS diseases: a review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun Rev*, 11 (3), 167 – 173.

Zorzon, M., Zivadinov, R., Bosco, A., Bragadin, L. M., Moretti, R., Bonfigli, L., Morassi, P., Iona, L. G. & Cazzato, G. (1999). Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*, 5 (6), 418 – 427.

Zorzon, M., Zivadinov, R., Monti Bragadin, L., Moretti, R., De Masi, R., Nasuelli, D. & Cazzato, G. (2001). Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci*, 187 (1 – 2), 1 – 5.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
al	allein lebend
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
b	berentet
B	Regressionskoeffizient
Beta	Betakoeffizient
Beta In	Betakoeffizient
BU	Berufsunfähigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CIS	klinisch isoliertes Syndrom
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
d. h.	das heißt
DMSG	<i>Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EU	Erwerbsunfähigkeit
f.	folgende Seite
ff.	folgende Seiten
FS	Funktionssystem
Gd	Gadolinium
ggf.	gegebenenfalls
IgG	Immunglobulin G
i. m.	intramuskulär
IvIg	intravenöse Immunglobuline
KD	Krankheitsdauer
kMg	kein Mitglied
kTh	keine Therapie
m	männlich
M	medikamentöse Therapie
M + NM	Kombinierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie
mg	Miligramm
Mg	Mitglied

mod.	modifiziert
MR-	magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSTKG	<i>Multiple Sklerose Therapie Konsensusgruppe</i>
n	Anzahl
NARCOMS	<i>North American Research Committee on Multiple Sclerosis</i>
nb	nicht berentet
NM	nicht-medikamentöse Therapie
nn	nicht genannt
nsb	Verlaufsform nicht sicher bestimmbar
nv	nicht vorhanden
P	Partnerschaft
PP	primär chronisch-progredienter Verlauf
PPMS	primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
R	Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes
R ²	Bestimmtheitsmaß
RIS	radiologisch isoliertes Syndrom
RR	schubförmiger Verlauf
RRMS	schubförmige Multiple Sklerose
S.	Seite
s. c.	subkutan
sf	systemfehlend
s. o.	siehe oben
SP	sekundär chronisch-progredienter Verlauf
SPMS	sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
ST	symptomatische Therapie
ST dual	symptomatische Therapie in dualem System
Sy	Symptom
Tab. x	Tabelle x
Tab. Ax	Tabelle x findet sich im Anhang
T	T-Wert
Th	Therapie

T2	Querrelaxationszeit bei MRT-Untersuchung
u	unbehandelt
u. a.	unter anderem
v	vorhanden
v. a.	vor allem
VEP	visuell evoziertes Potential
w	weiblich
w:m	weiblich:männlich = Geschlechtsverhältnis
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZNS	zentrales Nervensystem
↑	hoher Wert
↓	niedriger Wert

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

9.1 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Klinische Symptomatik zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung (mod. nach Poser & Ritter 1980 sowie Stuke et al. 2009)	7
Tab. 2: Symptommhäufigkeit bei Multipler Sklerose	8
Tab. 3: Expanded Disability Status Scale (mod. nach Kurtzke 1983)	16
Tab. A4: MS-Diagnose bei schubförmigem Verlauf sowie primär chronisch- progredientem Verlauf nach den McDonald-Kriterien 2005 sowie 2010 (mod. nach Polmann et al. 2005, Klotz et al. 2011, Polmann et al. 2011)	148-150
Tab. 5: Zusammenfassende Übersicht des Dänischen, NARCOMS und Deutschen Multiplen Sklerose Registers	23
Tab. 6: Übersicht über primäre und sekundäre Einschlusskriterien, Codierungen im Basisdatensatz sowie Modifikation der Codierungen und berechnungsrelevante Variablen	30-35
Tab. 7: Modifizierte und auswertungsrelevante Variablen und Codierungsmöglichkeiten	36
Tab. 8: Beschreibung der analysierten Gesamtpopulation anhand des Lebensalters und der Krankheitsdauer	40
Tab. 9: Soziodemografische Variablen und ihre Verteilung innerhalb der betrachteten Gesamtpopulation	41

Tab. 10:	Verlaufstypen nach Lublin und Reingold in der untersuchten Gesamtpopulation sowie Darstellung des Geschlechtsverhältnisses und des Lebensalters innerhalb der Verlaufsformen	42
Tab. 11:	Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie in Abhängigkeit vom Symptom und deren Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtanzahl der symptomatischen Patienten	44
Tab. 12:	Inanspruchnahme verschiedener symptomatischer Therapiekonzepte in Abhängigkeit der Symptome bezogen auf die Gesamtanzahl der symptomatischen Patienten	45
Tab. 13:	Verteilung der medikamentösen und nicht-medikamentösen symptomatischen Therapie sowie der Kombinationstherapien bezogen auf die Gesamtanzahl der therapierten Patienten	46
Tab. 14:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für das Symptom Fatigue	47
Tab. 15:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für das Symptom Spastik	49
Tab. 16:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für Miktionsstörungen	50
Tab. 17:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für Ataxie/Tremor	52
Tab. 18:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für kognitive Störungen	53
Tab. 19:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für sexuelle Funktionsstörungen	54

Tab. 20:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Fatigue	55
Tab. 21:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Spastik	56
Tab. 22:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Miktionsstörungen	57
Tab. 23:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Ataxie und Tremor	58
Tab. 24:	Darstellung des Signifikanzniveaus mit Hilfe multipler linearer Regression (Methode Einschluss) auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie von kognitiven Störungen	58
Tab. 25:	Koeffizienten zur Erstellung der Vorhersageformel für die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei sexuellen Funktionsstörungen	59
Tab. 26:	Übersicht der Einflussfaktoren sowie der Richtung der Abhängigkeit auf die Symptommanifestation innerhalb des untersuchten Kollektivs	60
Tab. 27:	Übersicht der Einflussfaktoren sowie der Richtung der Abhängigkeit auf die symptomorientierte Therapie innerhalb des untersuchten Kollektivs	60
Tab. 28:	Variablen ohne Einfluss auf das Symptom Fatigue	151
Tab. 29:	Variablen ohne Einfluss auf das Symptom Spastik	152

Tab. 30:	Variablen ohne Einfluss auf das Symptom Miktionsstörung	153
Tab. 31:	Variablen ohne Einfluss auf die Symptome Ataxie und Tremor	154
Tab. 32:	Variablen ohne Einfluss auf das Symptom kognitive Störung	155
Tab. 33:	Variablen ohne Einfluss auf das Symptom sexuelle Funktionsstörung	156
Tab. 34:	Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Fatigue	157
Tab. 35:	Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Spastik	158
Tab. 36:	Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie des Symptoms Miktionsstörung	159
Tab. 37:	Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Ataxie und Tremor	160
Tab. 38:	Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie von sexuellen Funktionsstörungen	160
Tab. 39:	Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms Fatigue	161
Tab. 40:	Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms Spastik	161
Tab. 41:	Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms Miktionsstörung	162
Tab. 42:	Regressionsmodellzusammenfassung der Symptome Ataxie/Tremor	162

Tab. 43:	Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms kognitive Störung	163
Tab. 44:	Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms sexuelle Funktionsstörung	163
Tab. 45:	Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Fatigue	163
Tab. 46:	Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Spastik	164
Tab. 47:	Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie des Symptoms Miktionsstörung	164
Tab. 48:	Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Ataxie und Tremor	164
Tab. 49:	Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei kognitiven Störungen	165
Tab. 50:	Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie von sexuellen Funktionsstörungen	165
Tab. 51:	Codierungswerte für Regressionsanalyse	165

9.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Schubförmiger Verlauf mit und ohne komplette Remission (mod. nach Lublin & Reingold 1996)	4
Abb. 2: Sekundär chronisch-progredienter Verlauf ohne und mit aufgesetzten Schüben (mod. nach Lublin & Reingold 1996)	5
Abb. 3: Primär chronisch-progredienter Verlauf ohne und mit Plateaus und partieller Remission (mod. nach Lublin & Reingold 1996)	5
Abb. 4: Immunmodulatorische Stufentherapie der MS (mod. nach DGN-Leitlinien 2012a sowie DGN-Leitlinien 2014)	19
Abb. 5: Entstehung der untersuchten Stichprobe aus dem ursprünglichen Datensatz. (Stand der Daten: 24.10.2008)	26
Abb. 6: Ablaufschema der statistischen Datensatzanalyse	37
Abb. 7: EDSS-Verteilung in der untersuchten Gesamtpopulation	41
Abb. 8: Geschlechtsverteilung innerhalb der klinischen Verlaufsformen	42
Abb. 9: Manifeste Symptome bei MS	43

10. Anhang

Tab. A4: MS-Diagnose bei schubförmigem Verlauf sowie primär chronisch-progredientem Verlauf nach den McDonald-Kriterien 2005 sowie 2010 (mod. nach Polmann et al. 2005, Klotz et al. 2011, Polmann et al. 2011)

Verlaufs- typ	Klinisch		Zusatzdiagnostik	
	2005	2010	2005	2010
RRMS	1. mindestens zwei Schubereignisse und klinisch objektivierbarer Nachweis von mindestens zwei Läsionen	1. mindestens zwei Schubereignisse und klinisch objektivierbarer Nachweis von mindestens zwei Läsionen ODER Nachweis einer Läsion kombiniert mit anamnestisch sicheren Angaben für stattgehabtes Schubereignis	keine weitere Diagnostik erforderlich	keine weitere Diagnostik erforderlich
	2. mindestens zwei Schubereignisse und klinisch objektivierbarer Nachweis einer Läsion	Wie 2005	Nachweis örtlicher Dissemination durch MRT → 3 von 4 Punkten müssen erfüllt sein: <ol style="list-style-type: none"> 1. eine Gd-anreichernde Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen 2. wenigstens eine infratentorielle Läsion 3. wenigstens eine juxtakortikale Läsion 4. wenigstens drei periventrikuläre Läsionen spinal = infratentoriell, zählen zu den mindestens neun T2-Läsionen	Nachweis örtlicher Dissemination durch MRT → wenigstens eine T2- Läsion in wenigstens zwei der Regionen periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal = MS-typische Lokalisation (symptomatische Hirnstamm-/spinale Läsionen werden nicht gewertet) ODER andere klinische Manifestation in einer anderen Lokalisation

Tab. A4 (Fortsetzung): MS-Diagnose bei schubförmigem Verlauf sowie primär chronisch-progredientem Verlauf nach den McDonald-Kriterien 2005 sowie 2010 (modifiziert nach Polmann et al. 2005, Klotz et al. 2011, Polmann et al. 2011)

			ODER durch mindestens zwei MS-typische MRT-Läsionen und positives Liquorergebnis (oligoklonale Bande und/oder autochthone IgG-Synthese) ODER durch Abwarten eines weiteren Schubereignisses, dass andere Stelle betrifft	
	3. ein Schubereignis und klinisch objektivierbarer Nachweis von wenigstens zwei Läsionen	Wie 2005	Nachweis zeitlicher Dissemination durch MRT a. Nachweis einer neuen Gd-speichernden Läsion mindestens drei Monate nach dem klinischen Erstereignis ODER b. mindestens 30 Tage nach dem klinischen Erstereignis erfolgte MRT-Referenzaufnahme, nach dieser Bildgebung zu einem beliebigen Zeitpunkt neu nachweisbare T2-Läsion ODER durch Zweites klinisches Ereignis	Nachweis zeitlicher Dissemination durch MRT a. gleichzeitiges Auftreten von asymptomatischen Gd-aufnehmenden und nicht aufnehmenden Läsionen ODER b. eine neue T2 und/oder Gd-anreichernde Läsion im Folge-MRT ODER durch zweites klinisches Ereignis
	4. ein Schubereignis und klinisch objektivierbarer Nachweis einer Läsion (klinisch-isoliertes Syndrom)	Wie 2005	Nachweis örtlicher und zeitlicher Dissemination wie unter 2. und 3. (bei örtlicher Dissemination nicht durch zweiten Schub)	Nachweis örtlicher und zeitlicher Dissemination wie unter 2. und 3. beschrieben

Tab. A4 (Fortsetzung): MS-Diagnose bei schubförmigem Verlauf sowie primär chronisch-progredientem Verlauf nach den McDonald-Kriterien 2005 sowie 2010 (modifiziert nach Polmann et al. 2005, Klotz et al. 2011, Polmann et al. 2011)

PPMS	klinisches Fortschreiten über mindestens ein Jahr	Wie 2005	Und 2 von 3 Kriterien	Und 2 von 3 Kriterien
			a. Nachweis cerebraler örtlicher Dissemination durch mindestens neun T2- Läsionen bzw. mindestens vier T2-Läsionen kombiniert mit pathologisch verändertem VEP b. Nachweis spinaler örtlicher Dissemination durch mindestens zwei spinale T2-Läsionen c. positives Liquorergebnis (oligoklonale Bande und/oder autochthone IgG-Synthese)	a. Nachweis cerebraler örtlicher Dissemination durch mindestens eine T2-Läsion, davon mindestens eine periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell b. Nachweis spinaler örtlicher Dissemination durch mindestens zwei spinale T2-Läsionen, wobei symptomatische Hirnstamm- und spinale Läsionen nicht gewertet werden c. positives Liquorergebnis (oligoklonale Bande und/oder autochthone IgG-Synthese)

Gd = Gadolinium, IgG = Immunglobulin G, MRT = Magnetresonanztomografie, MS = Multiple Sklerose, PPMS = primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose, RRMS = schubförmige Multiple Sklerose, T2 = Querrelaxationszeit bei MRT-Untersuchung, VEP = Visuell evoziertes Potential

Tab. 28: Variablen ohne Einfluss auf das Symptom Fatigue

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,059 ^a	3,887	,000	,059	,974
	Geschlecht	,034 ^a	2,254	,024	,034	,999
	EDSS	,090 ^a	5,783	,000	,087	,935
	Krankheitsdauer	,073 ^a	4,694	,000	,071	,929
	Familienstand	,015 ^a	,993	,321	,015	1,000
	Berentung	,051 ^a	3,306	,001	,050	,941
2	Lebensalter	,027 ^b	1,583	,113	,024	,798
	Geschlecht	,042 ^b	2,781	,005	,042	,992
	Krankheitsdauer	,041 ^b	2,346	,019	,036	,740
	Familienstand	,011 ^b	,758	,449	,011	,998
	Berentung	,002 ^b	,098	,922	,001	,647
3	Lebensalter	,027 ^c	1,586	,113	,024	,798
	Krankheitsdauer	,040 ^c	2,290	,022	,035	,740
	Familienstand	,012 ^c	,777	,437	,012	,998
	Berentung	,003 ^c	,144	,885	,002	,646
4	Lebensalter	,012 ^d	,619	,536	,009	,635
	Familienstand	,010 ^d	,668	,504	,010	,996
	Berentung	-,005 ^d	-,240	,811	-,004	,629

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), DMSG

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), DMSG, EDSS

c. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), DMSG, EDSS, Geschlecht

d. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), DMSG, EDSS, Geschlecht, Krankheitsdauer

e. Abhängige Variable: Fatigue

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 29: Variablen ohne Einfluss auf das Symptom Spastik

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,061 ^a	4,443	,000	,067	,800
	Geschlecht	-,049 ^a	-4,012	,000	-,061	,994
	DMSG	-,060 ^a	-4,752	,000	-,072	,935
	Krankheitsdauer	,059 ^a	4,222	,000	,064	,762
	Familienstand	,028 ^a	2,268	,023	,034	,999
	Berentung	,116 ^a	7,679	,000	,116	,656
2	Lebensalter	,042 ^b	2,980	,003	,045	,768
	Geschlecht	-,048 ^b	-3,956	,000	-,060	,994
	DMSG	-,049 ^b	-3,882	,000	-,059	,922
	Krankheitsdauer	,041 ^b	2,892	,004	,044	,736
	Familienstand	,026 ^b	2,150	,032	,033	,998
3	Lebensalter	,042 ^c	3,003	,003	,045	,768
	DMSG	-,052 ^c	-4,084	,000	-,062	,919
	Krankheitsdauer	,043 ^c	3,021	,003	,046	,736
	Familienstand	,026 ^c	2,123	,034	,032	,998
4	Lebensalter	,040 ^d	2,885	,004	,044	,767
	Krankheitsdauer	,035 ^d	2,446	,015	,037	,720
	Familienstand	,027 ^d	2,251	,024	,034	,997
5	Krankheitsdauer	,021 ^e	1,329	,184	,020	,585
	Familienstand	,021 ^e	1,717	,086	,026	,959

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung

c. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, Geschlecht

d. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, Geschlecht, DMSG

e. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, Geschlecht, DMSG, Lebensalter

f. Abhängige Variable: Spastik

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 30: Variablen ohne Einfluss auf das Symptom Miktionsstörung

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,097 ^a	6,442	,000	,097	,800
	Geschlecht	,020 ^a	1,452	,147	,022	,994
	DMSG	-,088 ^a	-6,374	,000	-,096	,935
	Krankheitsdauer	,130 ^a	8,508	,000	,128	,762
	Familienstand	,012 ^a	,899	,369	,014	,999
	Berentung	,111 ^a	6,737	,000	,102	,656
2	Lebensalter	,049 ^b	2,929	,003	,044	,636
	Geschlecht	,016 ^b	1,224	,221	,019	,993
	DMSG	-,071 ^b	-5,053	,000	-,076	,909
	Familienstand	,007 ^b	,546	,585	,008	,997
	Berentung	,089 ^b	5,311	,000	,080	,634
3	Lebensalter	,038 ^c	2,238	,025	,034	,624
	Geschlecht	,018 ^c	1,314	,189	,020	,993
	DMSG	-,064 ^c	-4,593	,000	-,069	,901
	Familienstand	,007 ^c	,496	,620	,008	,997
4	Lebensalter	,041 ^d	2,421	,016	,037	,623
	Geschlecht	,015 ^d	1,116	,264	,017	,991
	Familienstand	,009 ^d	,667	,505	,010	,996
5	Geschlecht	,015 ^e	1,136	,256	,017	,991
	Familienstand	,003 ^e	,193	,847	,003	,957

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer

c. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer, Berentung

d. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer, Berentung, DMSG

e. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer, Berentung, DMSG, Lebensalter

f. Abhängige Variable: Miktionsstörung

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 31: Variablen ohne Einfluss auf die Symptome Ataxie und Tremor

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle	Kollinearitäts-
					Korrelation	statistik
						Toleranz
1	Lebensalter	-,012 ^a	-,763	,446	-,012	,800
	Geschlecht	-,029 ^a	-2,034	,042	-,031	,994
	DMSG	-,055 ^a	-3,673	,000	-,056	,935
	Krankheitsdauer	,041 ^a	2,499	,013	,038	,762
	Familienstand	-,012 ^a	-,827	,408	-,013	,999
	Berentung	,121 ^a	6,845	,000	,103	,656
2	Lebensalter	-,036 ^b	-2,191	,028	-,033	,768
	Geschlecht	-,028 ^b	-1,971	,049	-,030	,994
	DMSG	-,043 ^b	-2,887	,004	-,044	,922
	Krankheitsdauer	,021 ^b	1,284	,199	,019	,736
	Familienstand	-,014 ^b	-,951	,342	-,014	,998
3	Lebensalter	-,037 ^c	-2,283	,022	-,035	,767
	Geschlecht	-,030 ^c	-2,114	,035	-,032	,991
	Krankheitsdauer	,015 ^c	,862	,389	,013	,720
	Familienstand	-,012 ^c	-,864	,388	-,013	,998
4	Geschlecht	-,030 ^d	-2,108	,035	-,032	,991
	Krankheitsdauer	,038 ^d	2,054	,040	,031	,585
	Familienstand	-,006 ^d	-,423	,672	-,006	,959
5	Krankheitsdauer	,039 ^e	2,108	,035	,032	,585
	Familienstand	-,006 ^e	-,438	,662	-,007	,959
6	Familienstand	-,005 ^f	-,342	,732	-,005	,957

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung

c. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG

d. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG, Lebensalter

e. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG, Lebensalter, Geschlecht

f. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG, Lebensalter, Geschlecht, Krankheitsdauer

g. Abhängige Variable: Ataxie/Tremor

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 32: Variablen ohne Einfluss auf das Symptom kognitive Störung

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,002 ^a	,142	,887	,002	,800
	Geschlecht	,023 ^a	1,505	,133	,023	,994
	DMSG	-,056 ^a	-3,639	,000	-,055	,935
	Krankheitsdauer	,011 ^a	,656	,512	,010	,762
	Familienstand	-,008 ^a	-,553	,580	-,008	,999
	Berentung	,077 ^a	4,158	,000	,063	,656
2	Lebensalter	-,012 ^b	-,709	,478	-,011	,768
	Geschlecht	,023 ^b	1,552	,121	,024	,994
	DMSG	-,049 ^b	-3,167	,002	-,048	,922
	Krankheitsdauer	-,002 ^b	-,103	,918	-,002	,736
	Familienstand	-,009 ^b	-,626	,531	-,009	,998
3	Lebensalter	-,014 ^c	-,807	,420	-,012	,767
	Geschlecht	,021 ^c	1,403	,161	,021	,991
	Krankheitsdauer	-,010 ^c	-,584	,560	-,009	,720
	Familienstand	-,008 ^c	-,531	,595	-,008	,998

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung

c. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG

d. Abhängige Variable: kognitive Störung

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 33: Variablen ohne Einfluss auf das Symptom sexuelle Funktionsstörung

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,064 ^a	4,281	,000	,065	,999
	EDSS	,138 ^a	9,330	,000	,140	,994
	DMSG	-,065 ^a	-4,390	,000	-,066	,999
	Krankheitsdauer	,088 ^a	5,929	,000	,090	1,000
	Familienstand	,071 ^a	4,818	,000	,073	1,000
	Berentung	,111 ^a	7,531	,000	,113	,997
2	Lebensalter	,003 ^b	,168	,867	,003	,800
	DMSG	-,032 ^b	-2,093	,036	-,032	,933
	Krankheitsdauer	,027 ^b	1,612	,107	,024	,761
	Familienstand	,067 ^b	4,543	,000	,069	,999
	Berentung	,047 ^b	2,591	,010	,039	,656
3	Lebensalter	-,012 ^c	-,734	,463	-,011	,769
	DMSG	-,034 ^c	-2,225	,026	-,034	,932
	Krankheitsdauer	,024 ^c	1,423	,155	,022	,760
	Berentung	,046 ^c	2,519	,012	,038	,656
4	Lebensalter	-,022 ^d	-1,269	,204	-,019	,738
	DMSG	-,030 ^d	-1,934	,053	-,029	,919
	Krankheitsdauer	,017 ^d	,981	,327	,015	,735

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), Geschlecht

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), Geschlecht, EDSS

c. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), Geschlecht, EDSS, Familienstand

d. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), Geschlecht, EDSS, Familienstand, Berentung

e. Abhängige Variable: sexuelle Funktionsstörung

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 34: Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Fatigue

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,010 ^a	,471	,638	,009	,867
	Geschlecht	-,017 ^a	-,878	,380	-,017	,996
	EDSS	,040 ^a	1,702	,089	,033	,690
	DMSG	-,029 ^a	-1,462	,144	-,029	,956
	Krankheitsdauer	,002 ^a	,099	,922	,002	,863
	Familienstand	,002 ^a	,089	,929	,002	1,000

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), Berentung

b. Abhängige Variable: symptomatische Therapie Fatigue dual

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 35: Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Spastik

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,019 ^a	,865	,387	,018	,898
	Geschlecht	,001 ^a	,060	,952	,001	,999
	DMSG	-,025 ^a	-1,204	,229	-,025	,981
	Krankheitsdauer	,023 ^a	1,032	,302	,021	,851
	Familienstand	,015 ^a	,757	,449	,016	1,000
	Berentung	,064 ^a	2,819	,005	,059	,789
2	Lebensalter	,010 ^b	,455	,649	,009	,878
	Geschlecht	,002 ^b	,101	,919	,002	,999
	DMSG	-,020 ^b	-,970	,332	-,020	,974
	Krankheitsdauer	,015 ^b	,667	,505	,014	,836
	Familienstand	,015 ^b	,751	,453	,016	1,000

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, Berentung

c. Abhängige Variable: symptomatische Therapie Spastik dual

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 36: Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie des Symptoms Miktionsstörung

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,065 ^a	3,077	,002	,064	,885
	Geschlecht	-,018 ^a	-,919	,358	-,019	,996
	DMSG	-,083 ^a	-4,097	,000	-,085	,970
	Krankheitsdauer	,078 ^a	3,612	,000	,075	,856
	Familienstand	,012 ^a	,609	,543	,013	1,000
	Berentung	,065 ^a	2,793	,005	,058	,745
2	Lebensalter	,062 ^b	2,912	,004	,061	,884
	Geschlecht	-,022 ^b	-1,114	,266	-,023	,994
	Krankheitsdauer	,066 ^b	3,054	,002	,064	,838
	Familienstand	,015 ^b	,755	,450	,016	,999
	Berentung	,055 ^b	2,385	,017	,050	,737
3	Lebensalter	,040 ^c	1,675	,094	,035	,689
	Geschlecht	-,023 ^c	-1,142	,254	-,024	,994
	Familienstand	,015 ^c	,757	,449	,016	,999
	Berentung	,046 ^c	1,948	,051	,041	,720

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, DMSG

c. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), EDSS, DMSG, Krankheitsdauer

d. Abhängige Variable: symptomatische Therapie Miktionsstörung dual

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 37: Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Ataxie und Tremor

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,028 ^a	1,139	,255	,027	,909
	Geschlecht	,016 ^a	,670	,503	,016	,998
	EDSS	,045 ^a	1,693	,091	,039	,750
	DMSG	-,043 ^a	-1,819	,069	-,042	,970
	Krankheitsdauer	,021 ^a	,851	,395	,020	,885
	Familienstand	-,001 ^a	-,064	,949	-,001	1,000

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), Berentung

b. Abhängige Variable: symptomatische Therapie Ataxie/Tremor dual

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 38: Variablen ohne Einfluss auf die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie von sexuellen Funktionsstörungen

Modell		Beta In	T	Signifikanz	Partielle Korrelation	Kollinearitätsstatistik
						Toleranz
1	Lebensalter	,000 ^a	,003	,997	,000	,979
	EDSS	-,069 ^a	-1,795	,073	-,070	,986
	DMSG	,044 ^a	1,141	,254	,044	1,000
	Krankheitsdauer	-,016 ^a	-,415	,678	-,016	,998
	Familienstand	,003 ^a	,081	,935	,003	1,000
	Berentung	-,022 ^a	-,565	,572	-,022	,994

a. Einflußvariablen im Modell: (Konstante), Geschlecht

b. Abhängige Variable: symptomatische Therapie sexuelle Funktionsstörung dual

Beta In = Betakoeffizient, DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, T = T-Wert

Tab. 39: Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms Fatigue

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,119 ^a	,014	,014	,48777
2	,147 ^b	,022	,021	,48596
3	,153 ^c	,023	,023	,48559
4	,157 ^d	,025	,024	,48535

a. Einflußvariablen : (Konstante), DMSG

b. Einflußvariablen : (Konstante), DMSG, EDSS

c. Einflußvariablen : (Konstante), DMSG, EDSS, Geschlecht

d. Einflußvariablen : (Konstante), DMSG, EDSS, Geschlecht, Krankheitsdauer

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 40: Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms Spastik

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,583 ^a	,340	,340	,40554
2	,591 ^b	,349	,349	,40287
3	,593 ^c	,351	,351	,40219
4	,595 ^d	,354	,353	,40147
5	,596 ^e	,355	,354	,40113

a. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung

c. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, Geschlecht

d. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, Geschlecht, DMSG

e. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, Geschlecht, DMSG, Lebensalter

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 41: Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms Miktionsstörung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,459 ^a	,210	,210	,44388
2	,473 ^b	,223	,223	,44028
3	,478 ^c	,228	,228	,43891
4	,482 ^d	,232	,231	,43790
5	,483 ^e	,233	,232	,43765

a. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer

c. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer, Berentung

d. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer, Berentung, DMSG

e. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Krankheitsdauer, Berentung, DMSG, Lebensalter

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 42: Regressionsmodellzusammenfassung der Symptome Ataxie/Tremor

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,311 ^a	,097	,097	,46965
2	,326 ^b	,106	,106	,46720
3	,329 ^c	,108	,107	,46680
4	,330 ^d	,109	,108	,46658
5	,332 ^e	,110	,109	,46639
6	,333 ^f	,111	,110	,46621

a. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung

c. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG

d. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG, Lebensalter

e. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG, Lebensalter, Geschlecht

f. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG, Lebensalter, Geschlecht, Krankheitsdauer

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 43: Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms kognitive Störung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,167 ^a	,028	,028	,46287
2	,178 ^b	,032	,031	,46200
3	,184 ^c	,034	,033	,46152

a. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung

c. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung, DMSG

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale, R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 44: Regressionsmodellzusammenfassung des Symptoms sexuelle Funktionsstörung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,197 ^a	,039	,038	,35173
2	,240 ^b	,058	,057	,34831
3	,249 ^c	,062	,061	,34752
4	,252 ^d	,063	,062	,34731

a. Einflußvariablen : (Konstante), Geschlecht

b. Einflußvariablen : (Konstante), Geschlecht, EDSS

c. Einflußvariablen : (Konstante), Geschlecht, EDSS, Familienstand

d. Einflußvariablen : (Konstante), Geschlecht, EDSS, Familienstand, Berentung

EDSS = Expanded Disability Status Scale, R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 45: Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Fatigue

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,068 ^a	,005	,004	,42239

a. Einflußvariablen : (Konstante), Berentung

R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 46: Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie der Spastik

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,226 ^a	,051	,051	,45046
2	,233 ^b	,054	,054	,44978

a. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, Berentung

EDSS = Expanded Disability Status Scale, R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes,

R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 47: Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie des Symptoms Miktionsstörung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,302 ^a	,091	,091	,47680
2	,313 ^b	,098	,097	,47516
3	,319 ^c	,102	,100	,47430

a. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS

b. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, DMSG

c. Einflußvariablen : (Konstante), EDSS, DMSG, Krankheitsdauer

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale,

R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 48: Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei Ataxie und Tremor

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,073 ^a	,005	,005	,49461

a. Einflußvariablen : (Konstante), Berentung

R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 49: Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie bei kognitiven Störungen

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,052 ^a	,003	-,002	,38551

a. Einflußvariablen : (Konstante), Berentung, Familienstand, Geschlecht, DMSG,

Lebensalter, EDSS, Krankheitsdauer

DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, EDSS = Expanded Disability Status Scale,

R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 50: Regressionsmodellzusammenfassung der Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie von sexuellen Funktionsstörungen

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,193 ^a	,037	,036	,36357

a. Einflußvariablen : (Konstante), Geschlecht

R = Quadratwurzel des Bestimmtheitsmaßes, R-Quadrat = Bestimmtheitsmaß

Tab. 51: Codierungswerte für Regressionsanalyse

Variable	Codierungswert	Codierung
Berentung	20	Nicht berentet
	21	berentet
DMSG	1	Mitglied
	2	kein Mitglied
Familienstand	20	allein lebend
	21	Partnerschaft
Geschlecht	1	männlich
	2	weiblich
Symptom (für alle Symptome gültig)	1	nicht vorhanden
	2	vorhanden
symptomatische Therapie dual (für alle Symptome gültig)	1	keine Therapie
	2	Therapie

Thesen

1. Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunmedierte Erkrankung des ZNS unbekannter Ätiologie.
2. Sie ist die häufigste neurologische Erkrankung, die bereits im jungen Erwachsenenalter zu einer fortbestehenden Behinderung und vorzeitiger Berentung führt.
3. Bei der MS handelt es sich um eine Erkrankung mit „1000 verschiedenen Gesichtern“. Bisher gibt es überwiegend nur kleine Untersuchungen zur Symptomatologie in überwiegend monozentrischen Studien.
4. An einer großen, multizentrischen und nationalen Kohorte wurden einerseits die Symptommanifestation und andererseits die Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie untersucht. Außerdem sollte die Möglichkeit einer Vorhersage über Symptommanifestation bzw. Inanspruchnahme einer symptomatischen Therapie geprüft werden.
5. Auf der Basis des Registerdatensatz der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft wurde diese Arbeit erstellt. Es wurden insgesamt 5113 Patienten mit MS analysiert.
6. Die untersuchte Kohorte war charakterisiert durch ein mittleres Lebensalter von $45,3 \pm 11,8$ Jahre (Minimum 11 Jahre, Maximum 90 Jahre) sowie ein Geschlechtsverhältnis von 2,4 : 1 (weiblich : männlich), einer mittleren Krankheitsdauer von $13,2 \pm 9,8$ Jahre (Minimum 0 Jahre, Maximum 61 Jahre) und einen mittleren EDSS von $4,2 \pm 2,3$ (Median 4). Die häufigste Verlaufsform war der schubförmig-remittierende Verlauf (47,8%).
7. Die fünf häufigsten Symptome waren „Fatigue“, „Spastik“, „Miktionsstörungen“, „Ataxie/Tremor“ und „kognitive Störungen“. Auf Grund stark differierender Häufigkeitsangaben sexueller Funktionsstörungen zwischen der vorliegenden Arbeit

- und der internationalen Literatur wurden diese in die abschließende Auswertung mit einbezogen.
8. Die seltensten Symptome in unserer Kohorte mit weniger als 3% waren „sonstige Paroxysmen“ und „epileptische Anfälle“.
 9. Am häufigsten wurde eine Therapie der Spastik und epileptischer Anfälle durchgeführt.
 10. Die Therapie kognitiver Störungen, Störungen der Okulomotorik sowie sexueller Funktionsstörungen erfolgte am seltensten.
 11. Die häufigste Assoziation einer Symptommanifestation konnte durch den EDSS hergestellt werden (6/6 Symptome), wobei bei höherem EDSS das Symptom eher vorhanden war.
 12. Für die symptomatische Therapie konnte der Berentungsstatus als häufigster assoziierter Faktor konstatiert werden (3/6 Therapien). Rentner erhielten eher eine symptomorientierte Therapie.
 13. Die seltenste Assoziation sowohl mit den Symptomen als auch der symptomatischen Behandlung konnte durch den Familienstand konstatiert werden (1/6 Symptomen, 0/6 Therapien). Nur bei sexuellen Funktionsstörungen berichteten Alleinlebende weniger wahrscheinlich von der Symptomatik.
 14. Die stärkste Assoziation (größter Regressionskoeffizient) konnte sowohl für das Symptom als auch die Therapie durch das Geschlecht bei sexuellen Funktionsstörungen hergestellt werden. Männer litten eher unter dem Symptom und erhielten wahrscheinlicher eine symptomorientierte Behandlung als Frauen.
 15. Bei der gegenwärtigen Untersuchung handelt es sich um die größte Untersuchung in Europa mit Implikation für die Versorgungsstruktur und das Therapiemanagement in Deutschland.

16. In zukünftigen Untersuchungen sollten einerseits einheitliche Skalen zur Symptomintensität verwendet werden und andererseits ein prospektives Längsschnittdesign genutzt werden.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Besonders danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Dissertation Prof. Dr. med. U. K. Zettl. Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern der „*Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft*“, die für die Betreuung des Registers zuständig waren, insbesondere Frau D. Pitschnau-Michel M. A. sowie Frau Dr. K. Stuke, für die Bereitstellung des Datensatzes und die Einführung in den Aufbau der Datenbank danken.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Dipl.-Math. H. Krentz sowie Frau Dipl.-Math. D. Diedrich vom Institut für medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Rostock für die kompetente Beratung bei der statistischen Analyse und Auswertung der Ergebnisse ohne die die Fertigstellung der vorliegenden Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Frau Nele Gillwaldt, die mir zu jeder Zeit mit freundschaftlichem Rat und ebenso wie Herr Dr. med. R. Patejdl mit Hilfe bei der Literaturrecherche und -beschaffung zur Seite stand, danke ich ebenfalls für die Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden und meinen Kollegen bedanken, die mich in dieser Zeit stets aufgebaut haben.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Freund Felix Mader für seine liebevolle Unterstützung, der mir zu jeder Zeit Kraft und Motivation gab, bei wichtigen Terminen unterstützend zugegen und bei der Literaturbeschaffung behilflich war sowie meiner Mutter Dr. med. P. Heise, meiner Schwester U. Lüdtke und ihrer Familie und meinem Bruder A. Skierlo, die mich im Leben bei allen meinen Entscheidungen unterstützten. Als letztes möchte ich meinem verstorbenen Vater Prof. Dr. med. H. Heise für die erste Motivation eine Promotion zu verfassen von Herzen danken.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Promotion mit dem Titel: „Symptommanifestation und Häufigkeit der symptomatischen Therapie bei Multipler Sklerose auf der Grundlage der Daten des Registers der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst sowie andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und verwendete Quellen stets als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe weder diese Arbeit noch eine andere an einer in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät als Dissertation vorgelegt.

Rostock, den 18.12.2014

Silke Skierlo